



(19) **UA** (11) **82 208** (13) **C2**  
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200506089, 19.11.2003

(24) Дата начала действия патента: 25.03.2008

(30) Приоритет: 22.11.2002 US 60/428,611

(46) Дата публикации: 25.03.2008<sub>A61P</sub> 25/00  
20060101CFI20070115RMJA C07D 471/04  
20060101ALI20070115RMJA

(86) Заявка РСТ:  
РСТ/CA03/01800, 20031119

(72) Изобретатель:

Дюб Даниэль, СА,  
Галлан Мишель, СА,  
Лякомб Патрик, СА,  
Аспиотис Рене, СА,  
Дюб Лоранс, СА,  
Жирар Ив, СА,  
Макдональд Дуайт, СА

(73) Патентовладелец:

МЕРК ФРОССТ КЕНАДА ЛТД, СА

(54) 4-ОКСО-1-(3-ЗАМЕЩЕННЫЕ ФЕНИЛ)-1,4 ДИГИДРО-1,8-НАФИРИДИН- 3-КАРБОКСАМИДЫ КАК  
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ- 4

(57) Реферат:

Соединения, представленные формулой (I), или их фармацевтически приемлемые соли, которые являются ингибиторами фосфодиэстеразы-4, пригодными для лечения астмы и воспаления, а также для улучшения познавательной способности.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2008, N 06, 25.03.2008. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 8 2 2 0 8 C 2

U A 8 2 2 0 8 C 2



(19) **UA** (11) **82 208** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200506089, 19.11.2003

(24) Effective date for property rights: 25.03.2008

(30) Priority: 22.11.2002 US 60/428,611

(46) Publication date: 25.03.2008<sub>A61P</sub> 25/00  
20060101CFI20070115RMJA C07D 471/04  
20060101ALI20070115RMJA

(86) PCT application:  
PCT/CA03/01800, 20031119

(72) Inventor:

Dube Daniel, CA,  
Gallant Michel, CA,  
Lacombe Patrick, CA,  
Aspiotis Renee, CA,  
Dube Laurence, CA,  
Girard Yves, CA,  
Macdonald Dwight, CA

(73) Proprietor:

MERCK FROSST CANADA LTD., CA

(54) 4-OXO-1-(3-SUBSTITUTED PHENYL)-1,4-DIHYDRO-1,8-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXAMIDE  
PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITORS

(57) Abstract:

Compounds represented by Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are phosphodiesterase-4 inhibitors useful in the treatment of asthma and inflammation and useful for the enhancement of cognition.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 06, 25.03.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 8 2 2 0 8 C 2

U A 8 2 2 0 8 C 2



(19) **UA** (11) **82 208** (13) **C2**  
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
а200506089, 19.11.2003

(24) Дата набуття чинності: 25.03.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької  
конвенції : 22.11.2002 US 60/428,611

(46) Публікація відомостей про видачу патенту  
(деклараційного патенту): 25.03.2008<sub>A61P</sub> 25/00  
20060101CFI20070115RMJA C07D 471/04  
20060101ALI20070115RMJA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки  
відповідно до договору РСТ:  
PCT/CA03/01800, 20031119

(72) Винахідник(и):  
Дюб Даніель, СА,  
Галлан Мішель, СА,  
Лякомб Патрік, СА,  
Аспіотіс Рене, СА,  
Дюб Лоранс, СА,  
Жирар Ів, СА,  
Макдональд Дуайт, СА

(73) Власник(и):  
МЕРК ФРОССТ КЕНАДА ЛТД, СА

(54) 4-ОКСО-1-(3-ЗАМІЩЕНІ ФЕНІЛ)-1,4-ДИГІДРО-1,8-НАФТИРИДИН-3-КАРБОКСАМІДИ ЯК ІНГІБІТОРИ  
ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ-4

(57) Реферат:  
Сполуки, представлені формулою (I), або їх  
фармацевтично прийнятні солі, що є інгібіторами

фосфодіестерази-4, придатними для лікування  
астми і запалення, а також для поліпшення  
пізнавальної здатності.

U A 8 2 2 0 8 C 2

U A 8 2 2 0 8 C 2

## Опис винаходу

Даний винахід стосується 4-оксо-1-(Заміщених феніл-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамідів, придатних як інгібітори фосфодіестерази-4.

Гормони являють собою сполуки, що впливають різним чином на клітинну активність. У багатьох відношеннях, гормони діють як месенджери для запуску специфічних клітинних відповідей і активності. Багато які ефекти, що виробляються гормонами, однак, викликані не тільки окремим ефектом саме цього гормону. Навпаки, гормон спочатку зв'язується з рецептором, спричиняючи, таким чином, вивільнення другої сполуки, яка продовжує впливати на клітинну активність. У цьому випадку гормон називають першим месенджером, тоді як сполуку називають другим месенджером. Циклічний аденозинмонофосфат (аденозин 3',5'-циклічний монофосфат, "сАМР" або "циклічний АМР") відомий як другий месенджер для гормонів, що включають епінефрин, глюкагон, кальцитонін, кортикотрофін, ліпотропін, лютетінізуючий гормон, норепінефрин, паратиреоїдний гормон, тироїдстимулюючий гормон і вазопресин. Таким чином, сАМР опосередковує клітинні відповіді на гормони. Циклічний АМР також опосередковує клітинні відповіді на різні нейротрансмітери.

Фосфодіестерази ("PDE") являють собою сімейство ферментів, які метаболізують 3',5' циклічні нуклеотиди до 5' нуклеозидмонофосфатів, припиняючи, таким чином, активність сАМР як другого месенджера. Конкретна фосфодіестераза, фосфодіестераза-4 ("PDE4", також відома як "PDE-IV"), яка являє собою PDE типу IV і володіє високою спорідненістю і специфічністю до сАМР, викликала інтерес як потенційна мішень для розробки нових антиастматичних і протизапальних сполук. Відомо, що PDE4 існує у вигляді, щонайменше, чотирьох ізоферментів, кожний з яких кодується окремим геном. Кожний з чотирьох відомих генних продуктів PDE4, як вважають, відіграє різну роль в алергічних і/або запальних відповідях. Тому вважається, що інгібування PDE4, зокрема конкретних специфічних ізоформ PDE4, які виробляють несприятливі відповіді, може сприятливо діяти на алергічні і запальні симптоми. Було б бажано отримати нові сполуки і композиції, що інгібують активність PDE4.

Основним недоліком застосування інгібіторів PDE4 є побічний блювотний ефект, що спостерігається у випадку деяких сполук-кандидатів, як описано в [C.Burnouf et al., ("Burnouf"), Ann.Rep.In.Med.Chem., 33: 91-109(1998). В.Hughes et al., Br.J.Pharmacol., 118: 1183-1191(1996); M.J.Perry et al., Cell Biochem. Biophys., 29: 113-132(1998); S.B.Christensen et al., J.Med.Chem., 41: 821-835(1998); і Burnouf описує різну міру тяжкості небажаних побічних ефектів, що інгібуються різними сполуками. Як описано в M.D.Houslay et al., Adv.In Pharmacol., 44: 225-342(1998) and D.Spina et al., Adv.In Pharmacol., 44: 33-89(1998), існує значний інтерес, і проводяться дослідження терапевтичних інгібіторів PDE4.

Міжнародна патентна публікація WO 9422852 описує хіноліни як інгібітори PDE4. Міжнародна патентна публікація WO 9907704 описує похідні 1-арил-1,8-нафтилідин-4-ону як інгібітори PDE4.

[A.H.Коок, і інш., J.Chem.Soc, 413-417(1943)] описує гамма-піридилхіноліни. Інші хінолінові сполуки описані в [Kei Manabe і інш., J.Org.Chem., 58(24): 6692-6700(1993); Kei Manabe і інш., J.Am.Chem.Soc, 115(12): 5324-5325 (1993); Kei Manabe і інш., J.Am.Chem.Soc, 114(17):6940-6941(1992)].

Сполуки, що включають кільцеві системи, описані різними дослідниками як ефективні для різних терапевтичних цілей і застосувань. Наприклад, Міжнародна патентна публікація [WO 98/25883] описує кетобензаміди як інгібітори калпаїну, [Європейська патентна публікація №EP 811610 і патенти США №№5679712, 5693672 і 5747541] описують заміщені бензоілгуанідини як блокатори натрієвих каналів, [патент США №5736297] описує кільцеві системи, корисні як світлочутлива композиція.

[Патенти США №№5491147, 5608070, 5622977, 5739144, 5776958, 5780477, 5786354, 5798373, 5849770, 5859034, 5866593, 5891896 і Міжнародна патентна публікація WO 95/35283] описують інгібітори PDE4, що є тризаміщеними похідними арил- або гетероарилфенілів. [Патент США №5580888] описує інгібітори PDE4, що є похідними стиролу. [Патент США №5550137] описує інгібітори PDE4, що є похідними феніламінокарбонілів. [Патент США №5340827] описує інгібітори PDE4, що є похідними фенілкарбоксамідів. [Патент США №5780478] описує інгібітори PDE4, що є тетразаміщеними фенільними похідними. [Міжнародна патентна публікація WO 96/00215] описує похідні оксиму як інгібітори PDE4. [Патент США №5633257] описує інгібітори PDE4, що є цикло(алкіл і алкеніл)фенілалкеніл(арил і гетероарил) похідними.

Однак залишається потреба в нових сполуках і композиціях, які терапевтично інгібують PDE4 з мінімальними побічними ефектами.

Даний винахід спрямований на біарилзаміщені 1,8-нафтиридин-4(1H)-они, представлені загальною формулою (I):

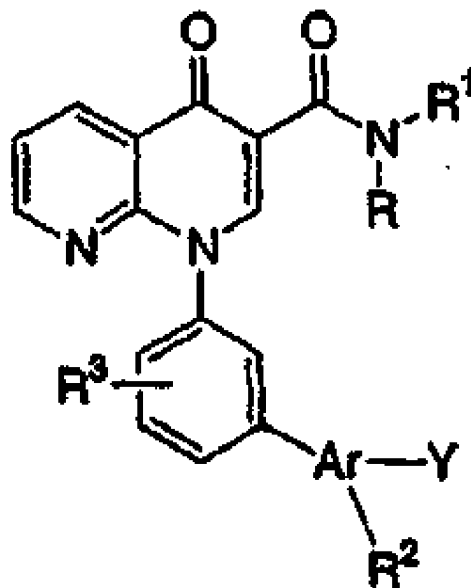
5

10

15

20

25



(I)

або їх фармацевтично прийнятні солі, які є інгібіторами фосфодіестерази-4.

30

35

40

45

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка включає ефективну кількість нових біарилзаміщених 1,8-нафтиридин-4(1H)-онів і фармацевтично прийняттого носія. Даний винахід також пропонує спосіб лікування у свавців, наприклад, астми, хронічного бронхіту, хронічного обструктивного захворювання легенів (COPD), еозинофільної гранульоми, псоріазу і інших доброякісних або злоякісних проліферативних шкірних захворювань, ендотоксичного шоку (і пов'язаних з цим станів, таких як ламініт і коліки у коней), септичного шоку, виразкового коліту, хвороби Крона, реперфузійного ураження міокарда і мозку, запального артриту, остеопорозу, хронічного гломерулонефриту, atopічного дерматиту, кропивниці, респіраторного дистрес-синдрому у дорослих, респіраторного дистрес-синдрому у дітей, хронічного обструктивного захворювання легенів у тварин, нецукрового діабету, алергічного риніту, алергічного кон'юнктивіту, весняного кон'юнктивіту, рестенозу артерій, атеросклерозу, нейрогенного запалення, болю, кашлю, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, відторгнення трансплантату і захворювання "трансплантат проти хазяїна", підвищеної секреції шлункової кислоти, сепсису або септичного шоку бактерійного, грибового або вірусного типу, запалення і опосередкованої цитокінами хронічної дегенерації тканини остеоартриту, раку, кахексії, м'язової гіпотрофії, депресії, погіршення пам'яті монополярної депресії, гострого і хронічного нейродегенеративного захворювання із запальними компонентами, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, травми спинного мозку, травми голови, розсіяного склерозу, росту пухлини і інвазії ракової пухлини в нормальні тканини шляхом введення ефективної кількості сполук формули (I) або сполуки-попередника, що утворює в *in vivo* умовах сполуки формули (I), які є інгібіторами фосфодіестерази-4. Даний винахід, крім того, пропонує спосіб поліпшення пізнавальної здатності у здорових людей.

В одному варіанті здійснення даний винахід спрямований на сполуки, представлені формулою (I):

50

55

60

65

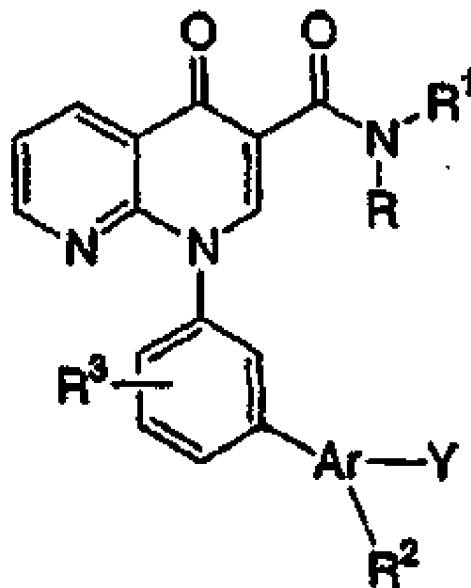
5

10

15

20

25



(I)

і їх фармацевтично прийнятні солі, де

30

Ag являє собою феніл, піридил, піримідил, індоліл, хінолініл, тієніл, піридоніл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл або імідазоліл; або їх оксиди, коли Ag являє собою гетероарил;

Y являє собою -COOH, C<sub>1-4</sub>алкій (C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>n</sub>-COOH, -C<sup>α</sup>циклоалкіл (C<sub>1-44</sub>алкіл)-COOH, де -C<sub>1-6</sub>алкіл і C<sub>3-4</sub>циклоалкіл необов'язково заміщені галогеном, алкокси, гідрокси або нітрилом, і (C<sub>1-4</sub>алкіл) замісники необов'язково пов'язані з утворенням C<sub>3-4</sub>циклоалкілу; де n має значення 0, 1 або 2;

35

R являє собою H або -C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>1</sup> являє собою H або -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, -C<sub>1-6</sub>лкокси, -C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>3-6</sub>алкініл, гетероарил або гетероцикл, необов'язково заміщений незалежно 1-3 замісниками, вибраними з галогенC<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-6</sub>алкокси, OH, аміно, -(C<sub>0-6</sub>алкіл)-SO<sub>p</sub>-(C<sub>1-6</sub>алкіл), нітро, CN, =N-O-C<sub>1-6</sub>алкілу, -O-N=C<sub>1-6</sub>алкілу або галогену, де p має значення 0, 1 або 2;

40

R<sup>2</sup> являє собою H, галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, -O-C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, O-C<sub>1-6</sub>алкіл, O-C<sub>3-6</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл(C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)(C<sub>3-6</sub>циклоалкіл), -C<sub>1-6</sub>алкокси, феніл, гетероарил, гетероцикл, аміно, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>1-6</sub>алкіл (=N-OH), -C(N=NOH)C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>0-6</sub>алкіл(окси)C<sub>1-6</sub>алкіл-феніл, SO<sub>k</sub>NH(C<sub>0-6</sub>алкіл) або -(C<sub>0-6</sub>алкіл)-SO<sub>k</sub>-(C<sub>1-6</sub>алкіл), де феніл, гетероарил або гетероцикл необов'язково заміщені галогеном, -C<sub>1-6</sub>алкілом, -C<sub>1-6</sub>алкокси, гідрокси, аміно або -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>алкілом, і де алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщені 1-6 замісниками, незалежно вибраними з атомів галогенів або -OH, і де k має значення 0, 1 або 2;

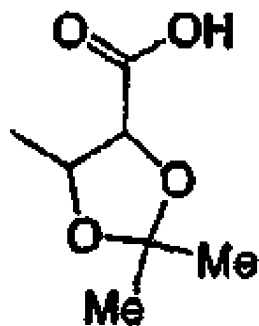
45

R<sup>3</sup> вибраний з H, галогену, CN, -C<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, нітро, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкілу, -C(O)-O-C<sub>0-6</sub>алкілу, -SO<sub>n</sub>'NH(C<sub>0-6</sub>алкіл) або -(C<sub>0-6</sub>алкіл)SO<sub>n</sub>'-(C<sub>1-6</sub>алкіл), O-C<sub>1-6</sub>алкілу, -O-C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, де n' має значення 0, 1 або 2, і де алкіл і циклоалкіл необов'язково заміщені 1-6 замісниками, незалежно вибраними з галогену або OH;

50

В альтернативному варіанті група Y:

55



60

або -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>m</sub>-COOH, де C<sub>3-6</sub>циклоалкіл необов'язково заміщений галогеном, алкокси, гідрокси або нітрилом, і (C<sub>1-4</sub>алкіл) замісники необов'язково пов'язані з утворенням C<sub>3-6</sub>циклоалкілу; де m має

65

значення 0, 1, 2, 3 або 4; m має значення 0, 1.

В об'єм цього варіанту винаходу входить група сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

Y являє собою -C<sub>3-4</sub>циклоалкіл (C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>m</sub>-COOH, де C<sub>3-4</sub>циклоалкіл необов'язково заміщений галогеном, алкокси, гідрокси або нітрилом, і (C<sub>1-4</sub>алкіл) замісники необов'язково пов'язані з утворенням C<sub>3-4</sub>циклоалкілу; де n має значення 0,1,2, 3 або 4, m має значення 0,1 або 2.

В об'єм цього варіанту винаходу входить також ще одна група сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

Y являє собою циклопропіл-COOH; і

Ar являє собою феніл.

Ця група охоплює також підгрупу сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з -C<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-6</sub>алкокси, OH, аміно, -(C<sub>0-6</sub>алкіл)-SO<sub>p</sub>-(C<sub>1-6</sub>алкіл), нітро, CN, =N-O-C<sub>1-6</sub>алкілу, -O-N=C<sub>1-6</sub>алкілу або галогену.

Ця група охоплює також підгрупу сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з -C<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-6</sub>алкокси, OH, аміно, -(C<sub>0-6</sub>алкіл)-SO<sub>p</sub>-(C<sub>1-6</sub>алкіл), нітро, CN, =N-O-C<sub>1-6</sub>алкілу, -O-N=C<sub>1-6</sub>алкілу або галогену.

Ця група охоплює ще одну підгрупу сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R являє собою водень.

Ця група охоплює також ще одну підгрупу сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R<sup>2</sup> являє собою водень або -C<sub>1-3</sub>залкіл або галоген.

R<sup>3</sup> являє собою водень або галоген.

Ця група охоплює також ще одну підгрупу сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщений метилом або галогеном; і

R являє собою водень.

Ця група охоплює також ще одну підгрупу сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R<sup>1</sup> являє собою циклопропіл, необов'язково заміщений метилом або галогеном; і

R і R<sup>2</sup> являють собою водень;

R<sup>3</sup> являє собою водень або галоген.

В іншому аспекті, в об'єм варіанту винаходу, описаного вище, входить ще одна група сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

Y являє собою циклопропіл-COOH; і

Ar являє собою піридил, піримідил або їх оксид.

Ця група охоплює підгрупу сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з -C<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-6</sub>алкокси, OH, аміно, -(C<sub>0-6</sub>алкіл)-SO<sub>p</sub>-(C<sub>1-6</sub>алкіл), нітро, CN, =N-O-C<sub>1-6</sub>алкілу, -O-N=C<sub>1-6</sub>алкілу або галогену.

Ця група охоплює іншу підгрупу сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з -C<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-6</sub>алкокси, OH, аміно, -(C<sub>0-6</sub>алкіл)-SO<sub>p</sub>-(C<sub>1-6</sub>алкіл), нітро, CN, =N-O-C<sub>1-6</sub>алкілу, -O-N=C<sub>1-6</sub>алкілу або галогену.

Ця група охоплює ще одну підгрупу сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R являє собою водень.

Ця група охоплює також ще одну підгрупу сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R<sup>2</sup> являє собою водень або -C<sub>1-6</sub>залкіл;

R<sup>3</sup> являє собою водень або галоген.

Ця група охоплює також ще одну підгрупу сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщений метилом або галогеном; і

R являє собою водень.

Ця група охоплює також ще одну підгрупу сполук або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R<sup>1</sup> являє собою циклопропіл, необов'язково заміщений метилом або галогеном; і

R і R<sup>2</sup> являють собою водень;

R<sup>3</sup> являє собою водень або галоген.

Прикладами сполук згідно з даним винаходом є наступні:

2-(транс)-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}метилпропанова кислота;

2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}метилпропанова кислота;

3-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-3-метилбутанова кислота;

{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}(гідрокси)оцтова

кислота;

1-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-(цис)-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

5-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбонова кислота;

1-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}циклопропанкарбонова кислота;

1-ціано-3-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-2,2-диметилциклопропанкарбонова кислота;

2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-3-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

(цис)-2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-{3'-бром-5'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-3-метил-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-2-метил-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-{3-хлор-3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-(цис)-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-3-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонова кислота;

2-{3'-[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-{3'-[4-оксо-3-({5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл}аміно)карбоніл]-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-{3'-[3-({2-(метилтіо)етил}аміно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-{3'-[3-({2-(метилсульфоніл)етил}аміно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-{3'-[4-оксо-3-({2,2,2-трифторетил}аміно)карбоніл]-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-(5-{3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл}феніл}тієн-2-іл)циклопропанкарбонова кислота;

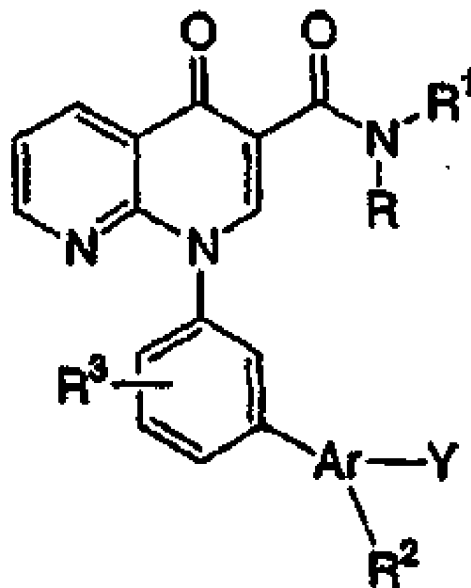
2-{3'-[3-({(циклопропілметил)аміно}карбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

2-{3'-[3-({(1-ціаноциклопропіл)аміно}карбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота;

3-{3'-[3-({ізопропіламіно}карбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-3-метилбутанова кислота; і їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення даних винахід стосується сполук, представлених формулою (I):

5  
10  
15  
20  
25



(I)

і їх фармацевтично прийнятні солі, де

Ag являє собою феніл, піридил, піримідил, індоліл, хінолініл, тієніл, піридоніл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл або імідазоліл; або їх оксиди, якщо Ag являє собою гетероарил;

Y являє собою  $-\text{COOR}^4$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл  $(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_n-\text{COOR}^4$ ,  $-\text{C}_{3-4}$ циклоалкіл $(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_m-\text{COOR}^4$ , де  $-\text{C}_{1-6}$ алкіл і  $\text{C}_{3-4}$ циклоалкіл необов'язково заміщені галогеном, алкокси, гідрокси або нітрилом, і  $(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  замісники необов'язково пов'язані з утворенням  $\text{C}_{3-4}$ циклоалкілу; де n має значення 0, 1, 2, 3 або 4, m має значення 0, 1 або 2;

R і  $\text{R}^4$  кожний незалежно вибраний з N або  $-\text{C}_{1-6}$ алкілу;

$\text{R}^1$  являє собою N або  $-\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкіл,  $-\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $-\text{C}_{2-6}$ алкеніл,  $\text{C}_{3-6}$ алкініл, гетероарил або гетероцикл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галоген $\text{C}_{1-6}$ алкілу,  $-\text{C}_{1-6}$ алкілу,  $-\text{C}_{1-6}$ алкокси, OH, аміно,  $-(\text{C}_{0-6}\text{алкіл})-\text{SO}_p-(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$ , нітро, CN,  $=\text{N}-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілу,  $-\text{O}=\text{N}-\text{C}_{1-6}$ алкілу або галогену, де p має значення 0, 1 або 2, або  $\text{R}^1$  являє собою  $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, моно-або дизаміщений замісниками, вибраними з фенілу і  $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу;

$\text{R}^2$  являє собою H, галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкіл,  $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкіл,  $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{O}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкіл- $\text{C}^{\wedge}$ алкіл ( $\text{C}_{3-6}$ циклоалкіл) ( $\text{C}_{3-6}$ циклоалкіл),  $-\text{C}_{1-6}$ алкокси, феніл, гетероарил, гетероцикл, аміно,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $-\text{C}_{1-6}$ алкіл( $=\text{N}-\text{OH}$ ),  $-\text{C}(\text{N}=\text{NOH})$   $\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $-\text{C}_{0-6}$ алкіл(окси) $\text{C}_{1-6}$ алкілфеніл,  $\text{SO}_k\text{NH}(\text{C}_{0-6}\text{алкіл})$  або  $-(\text{C}_{0-6}\text{алкіл})-\text{SO}_k-\text{C}_{1-6}$ алкіл, де феніл, гетероарил або гетероцикл необов'язково заміщені галогеном,  $-\text{C}_{1-6}$ алкілом,  $-\text{C}_{1-6}$ алкокси, гідрокси, аміно або  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілом, і де алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщені 1-6 замісниками, незалежно вибраними з атомів галогенів або  $-\text{OH}$ , і де k має значення 0, 1 або 2;

$\text{R}^3$  вибраний з H, галогену, CN,  $-\text{C}_{1-6}$ алкілу,  $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу, нітро,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкілу,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{0-6}$ алкілу,  $-\text{SO}_n'\text{NH}(\text{C}_{0-6}\text{алкіл})$  або  $-(\text{C}_{0-6}\text{алкіл})\text{SO}_n'-(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$ ,  $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілу,  $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу, де n' має значення 0, 1 або 2, і де алкіл і циклоалкіл необов'язково заміщені 1 - 6 замісниками, незалежно вибраними з галогену або OH.

В одному аспекті сполуки згідно з даним винаходом є корисними для лікування дефіциту пізнавальної здатності (такого як погіршення пам'яті, як вказано в даному описі) через психологічну дисфункцію, неврологічного розладу (такого як удар) або психіатричної дисфункції.

В іншому аспекті даний винахід спрямований на спосіб поліпшення пізнавальної здатності у здорового суб'єкта, що включає введення безпечної, поліпшуючої пізнавальну здатність кількості інгібітору фосфодіестерази-4. Зокрема, даний винахід спрямований на спосіб поліпшення пам'яті, запам'ятовування, втримання в пам'яті, здатності згадувати, упевненості і розсудливості у здорових суб'єктів, що включає введення безпечної і ефективною кількості інгібітору фосфодіестерази-4 формули I.

В об'ємі даної заявки як суб'єкт мається на увазі суб'єкт, що володіє пізнавальною здатністю в нормальних межах для суб'єктів цього віку або іншої класифікації. Пізнавальна здатність здорової людини, а також поліпшення її пізнавальної здатності показана з приведенням випробувань сполук у водному лабіринті Морріса (Morris), описаному McNamara and Skelton, Psychobiology, 1993, 21, 101-108. Більш детально відповідна методика описана в [WO 96/25948]. Інші методи визначення поліпшення пізнавальної здатності включають, але не обмежуються цим, "T" критерій Maze, тест витягнутої руки Maze; уповільнений непарний і уповільнений

парний критерій; процедуру пасивного уникнення; 5-вибіркове випробування, розкриті в [WO 01/87281 A2, опублікованої 22 листопада 2001р.].

У даному описі класи здорових суб'єктів включають підлітків, дорослих і людей старшого віку із середньою пізнавальною здатністю; підлітків, дорослих і людей старшого віку з пізнавальною здатністю вище середньої; і підлітків, дорослих і людей старшого віку з пізнавальною здатністю нижче середньої.

У даному описі підлітки визначаються як люди молодші 18 років. В описі дорослі визначаються як люди віку 18 років і старше. Цей клас охоплює людей від 18 до 40 років. У даному описі люди старшого віку визначаються як люди віку 40 років і старше. Цей клас охоплює людей віку від 55 років і старше, віку від 65 років і старше, віку від 70 років і старше.

Як повинно бути зрозуміло фахівцям, починаючи від 25 років пізнавальна здатність у здорових людей знижується з швидкістю, яку можна виміряти і відтворити, наприклад, наступними описаними методами: [Cambridge Neurophysiological Test Automated Battery (CANTAB, de Jager CA, Milwain E, Budge M. Early detection of isolated memory deficits in the elderly: the need for more sensitive neurophysiological tests. *Psychol Med* 2002 Apr;32(3): 483-91); Cognitive Drug research Battery (CDR, Barker A, Jones R, Simpson P, Wesnes K. (1995). Scopolamine induced cognitive impairment as a predictor of cognitive decline in healthy elderly volunteers. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 10: 1059-1062)]. Таким чином, після досягнення віку 40 років пізнавальна здатність істотно знижується, і її можна поліпшити способом, поліпшувачим пізнавальну здатність.

У даному описі "алкіл", а також інші групи, що мають префікс "алк", наприклад такі, як алкокси, алканолі, алкеніл, алкініл і т.п., означають вуглецеві ланцюги, які можуть бути лінійними або розгалуженими, або їх поєднання. Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, бутил, втор-і трет-бутил, пентил, гексил, гептил і т.п. "Алкеніл", "алкініл" і подібні терміни включають вуглецеві ланцюги, що містять, щонайменше, один ненасичений С-С зв'язок.

Термін "галогеналкіл", наприклад, "галогенС<sub>1-6</sub>алкіл", означає алкіл, заміщений однією або декількома групами галогенів.

Термін "циклоалкіл" означає карбоцикли, що не містять гетероатомів, і включає моно-, бі- і трициклічні насичені карбоцикли, а також конденсовані кільцеві системи. Такі конденсовані кільцеві системи можуть включати одне кільце, що є частково або повністю ненасиченим, таке як бензольне кільце, для утворення конденсованої кільцевої системи, такої як бензоконденсовані карбоцикли. Циклоалкіл включає такі конденсовані кільцеві системи, як спіроконденсовані кільцеві системи. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутан, циклопентан, циклогексил, декагідронафталін, адамантан, інданіл, інденіл, флуореніл, 1,2,3,4-тетрагідронафталін і т.п.

Аналогічним чином, "циклоалкеніл" означає карбоцикли, що не містять гетероатомів і що містять, щонайменше, один неароматичний подвійний С-С зв'язок, і включають моно-, бі- і трициклічні частково насичені карбоцикли, а також бензоконденсовані циклоалкани. Приклади циклоалкенілу включають циклогексеніл, інденіл і т.п.

Термін "циклоалкокси", якщо конкретно не вказано інше, включає циклоалкільну групу, сполучену зі зв'язуючим атомом окси.

Термін "алкокси", якщо конкретно не вказано інше, включає алкільну групу, сполучену зі зв'язуючим атомом окси.

Термін "арил", якщо конкретно не вказано інше, включає багатокільцеві системи, а також системи з одним кільцем, наприклад, такі як феніл або нафтил.

Термін "арилокси", якщо конкретно не вказано інше, включає багатокільцеві системи, а також системи з одним кільцем, наприклад, такі як феніл або нафтил, сполучені в місці приєднання через зв'язуючий атом окси.

Термін "С<sub>0-6</sub>алкіл", включає алкіли, що містять 6, 5, 4, 3, 2, 1 або 0 атомів вуглецю. Алкіл, що не містить атомів вуглецю, являє собою водневий замісник або простий зв'язок - в залежності від того, чи є алкіл кінцевою групою або містчковою групою.

Термін "гетеро", якщо конкретно не вказано інше, включає один або декілька атомів О, S або N. Наприклад, гетероциклоалкіл і гетероарил включають кільцеві системи, що містять один або декілька атомів О, S або N в кільці, включаючи комбінації таких атомів. Гетероатоми заміняють кільцеві атоми вуглецю. Так, наприклад, гетероциклоС<sub>5</sub>алкіл являє собою п'ятичленне кільце, що містить від 5 до 0 атомів вуглецю.

Приклади гетероарилу включають, наприклад, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, хіноксалініл, фурил, бензофурил, дибензофурил, тієніл, бензотієніл, піроліл, індоліл, піразоліл, індазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл.

Термін "гетероарилокси", якщо конкретно не вказано інше, включає гетероарильну групу, сполучену через зв'язуючий атом окси з місцем приєднання.

Приклади гетероарил(С<sub>1-6</sub>)алкілу включають, наприклад, фурилметил, фурилетил, тієнілметил, тієнілетил, піразолілметил, оксазолілметил, оксазолілетил, ізоксазолілметил, тіазолілметил, тіазолілетил, імідазолілметил, імідазолілетил, бензімідазолілметил, оксадіазолілметил, оксадіазолілетил, тіадіазолілметил, тіадіазолілетил, триазолілметил, триазолілетил, тетразолілметил, тетразолілетил, піридинілметил, піридинілетил, піридазинілметил, піримідинілметил, піразинілметил, хінолінілметил, ізохінолінілметил і хіноксалініл метил.

Приклади гетероциклоС<sub>3-7</sub>алкілу включають, наприклад, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідрофураніл, імідазолініл, піролідін-2-он, піперидин-2-он і тіоморфолініл.

Приклади арил(C<sub>1-6</sub>)алкілу включають, наприклад, феніл(C<sub>1-6</sub>)алкіл і нафтил(C<sub>1-6</sub>)алкіл.

Приклади гетероциклоC<sub>3-7</sub>алкілкарбоніл(C<sub>1-6</sub>)алкілу включають, наприклад, азетидиніл карбоніл(C<sub>1-6</sub>)алкіл, піролідиніл карбоніл(C<sub>1-6</sub>)алкіл, піперидиніл карбоніл(C<sub>1-6</sub>)алкіл, піперазиніл карбоніл(C<sub>1-6</sub>)алкіл, морфолініл карбоніл(C<sub>1-6</sub>)алкіл і тіоморфолініл карбоніл(C<sub>1-6</sub>)алкіл.

Термін "амін", якщо конкретно не вказано інше, включає первинні, вторинні і третинні аміни.

Термін "карбамоіл", якщо не вказано інше, включає -NHC(O)OC<sub>1-4</sub>алкіл і -OC(O)NHC<sub>1-4</sub>алкіл.

Термін "галоген" включає атоми фтору, хлору, бром і йоду.

Термін "необов'язково заміщений" означає і заміщений і незаміщений. Так, наприклад, необов'язково заміщений арил може являти собою пентафторфеніл або фенільне кільце. Крім того, заміщення може бути зроблене по будь-якій з груп. Наприклад, заміщений арил(C<sub>1-6</sub>)алкіл включає заміщення по арильній групі, а також заміщення по алкільній групі.

Термін "оксид" гетероарильних груп використовується в його звичайному, широко відомому хімічному значенні і включає, наприклад, N-оксиди гетероатомів азоту.

Описані в даній заявці сполуки містять один або декілька подвійних зв'язків і можуть, таким чином, утворювати цис/транс ізомери, а також інші конформаційні ізомери. Даний винахід включає всі такі можливі ізомери, а також суміші таких ізомерів.

Описані в даній заявці сполуки можуть містити один або декілька центрів асиметрії і можуть, таким чином, утворювати діастереомери, а також оптичні ізомери. Даний винахід включає все такі можливі діастереомери, а також їх рацемічні суміші, їх по суті чисті розділені енантіомери, всі можливі геометричні ізомери і їх фармацевтично прийнятні солі. Наведена вище формула I показана без певної стереохімії в певних положеннях. Даний винахід включає всі стереоізомери формули I і їх фармацевтично прийнятні солі. Крім того, включені суміші стереоізомерів, а також виділені конкретні стереоізомери. У ході стадій синтезу, що використовуються для отримання таких сполук, або при використанні стадій рацемізації або епімеризації, які відомі фахівцям в даній галузі, продуктами таких стадій можуть бути суміші стереоізомерів.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, отриманих з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот. Якщо сполука згідно з даним винаходом є кислотною, її відповідну сіль можна отримати з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ, включаючи неорганічні основи і органічні основи. Солі, отримані з таких неорганічних основ включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді (одновалентної і двовалентної), двовалентного заліза, одновалентного заліза, літію, магнію, марганцю (одновалентного і двовалентного), калію, натрію, цинку і т.п. Особливо переважні солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. Солі, отримані з фармацевтично прийнятних нетоксичних органічних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, а також циклічних амінів і заміщених амінів, таких як природні і синтетично отримані заміщені аміни. Інші фармацевтично прийнятні нетоксичні органічні основи, з яких можуть бути утворені солі, включають іонообмінні смоли, такі як, наприклад, аргінін, бетаїн, кафеїн, холін, N,N'-добензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурина, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і т.п.

Якщо сполука згідно з даним винаходом є основною, її відповідну сіль можна отримати з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи органічні і неорганічні кислоти. Такі кислоти включають, наприклад, оцтову, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етансульфонову, фумарову, глюконову, глутамінову, бромистоводневу, хлористоводневу, ізетіонову, молочну, малеїнову, мигдалеву, метансульфонову, слизову, азотну, памову, пантотенову, фосфорну, янтарну, сірчану, винну, п-толуолсульфонову кислоту і т.п. Особливо переважними є бензолсульфонова, лимонна, бромистоводнева, хлористоводнева, малеїнова, фосфорна, сірчана і винна кислоти.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом включають сполуку, представлену формулою I (або її фармацевтично прийнятні солі), як активний інгредієнт, фармацевтично прийнятний носій і, необов'язково, інші терапевтичні інгредієнти або ад'юванти. Такі додаткові терапевтичні інгредієнти включають, наприклад, i) антагоністи рецепторів лейкотрієну, ii) інгібітори біосинтезу лейкотрієну, iii) кортикостероїди, iv) антагоністи рецепторів H1, N) агоністи бета 2 адренорецептора, vi) селективні інгібітори COX-2, vii) статини, viii) нестероїдні протизапальні лікарські засоби ("NSAID") і ix) антагоністи M2/M3. Композиції включають композиції, придатні для перорального, ректального, місцевого і парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове і внутрішньовенне) введення, хоча найбільш відповідне введення для будь-якого конкретного випадку залежить від конкретного пацієнта, природи і тяжкості стану, для лікування якого вводять даний активний інгредієнт.

Фармацевтичні композиції можна отримати у вигляді стандартної лікарської форми, і вони можуть бути отримані будь-яким способом, добре відомим в галузі фармацевтики.

Для місцевого застосування можна використати креми, мазі, желе, розчини або суспензії, що містять сполуку формули I. Місцеве застосування відповідно до даного винаходу охоплює полоскання для порожнини рота і полоскання для горла.

Для лікування таких станів, як i) легеневих захворювань, наприклад, астми, хронічного бронхіту, хронічного обструктивного захворювання легенів (COPD), респіраторного дистрес-синдрому у дорослих, респіраторного дистрес-синдрому у дітей, кашлю, хронічного обструктивного захворювання легенів у тварин, ii) шлунково-кишкових розладів, наприклад, виразкового коліту, хвороби Крона і підвищеної секреції шлункової кислоти, iii) інфекційних захворювань, наприклад, сепсису або септичного шоку бактерійного, грибового або

вірусного типу, ендотоксичного шоку (і пов'язаних з цим станів, таких як ламініт і коліки у коней) і септичного шоку, iv) неврологічних захворювань, наприклад, травми спинного мозку, травми голови, нейрогенного запалення, болю і реперфузійного ураження головного мозку, N) запальних захворювань, наприклад, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, запалення і опосередкованої цитокінами хронічної дегенерації тканини, vi) алергічних захворювань, наприклад, алергічного риніту, алергічного кон'юнктивіту і еозинофільної гранульоми, vii) психіатричних захворювань, наприклад, депресії, погіршення пам'яті і монополярної депресії, viii) нейродегенеративних захворювань, наприклад, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, гострого і хронічного розсіяного склерозу, ix) дерматологічних захворювань, наприклад, псоріазу і інших доброякісних або злоякісних проліферативних шкірних захворювань, atopічного дерматиту і кропивниці, x) онкологічних захворювань, наприклад, раку, росту пухлини і інвазії ракової пухлини в нормальні тканини, xi) метаболічних розладів, наприклад, нецукрового діабету, xii) кісткових захворювань, наприклад, остеопорозу, xiii) серцево-судинних розладів, наприклад, рестенозу артерій, атеросклерозу, реперфузійного ураження міокарда, і xiv) інших захворювань, наприклад, хронічного гломерулонефриту, весняного кон'юнктивіту, відторгнення трансплантату і захворювання "трансплантат проти хазяїна" і кахексії, що є чутливими до інгібування PDE4, корисними є дози в межах від близько 0,001мг/кг до близько 140мг/кг маси тіла, або альтернативно, від близько 0,5мг до близько 2,7г на пацієнта в день. Крім того, повинно бути зрозуміло, що сполуку згідно з даним винаходом, яка інгібує PDE4, можна вводити в профілактично ефективних дозах для профілактики вищеперелічених станів.

Кількість активного інгредієнта, яку можна поєднувати з матеріалом носія для отримання одиниці лікарської форми, варіюється в залежності від суб'єкта, що підлягає лікуванню, і від конкретного способу введення. Наприклад, композиція, призначена для перорального введення людині, може містити від близько 0,5мг до близько 5г активної речовини, сполученої з відповідною і зручною кількістю матеріалу носія, яка може варіювати від близько 5 до близько 95 процентів від загальної маси композиції. Стандартні лікарські форми звичайно містять від близько 0,01мг до близько 1000мг активного інгредієнта, типово, 0,01мг, 0,05мг, 0,25мг, 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг, 500мг, 600мг, 800мг або 1000мг.

Однак повинно бути зрозуміло, що конкретний рівень дозування для будь-якого конкретного пацієнта залежить від різних факторів, включаючи вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, раціон харчування, час введення, шлях введення, швидкість виведення з організму, комбінацію лікарських засобів і тяжкість конкретного захворювання, яке лікують.

На практиці сполуки, представлені формулою I, або їх фармацевтично прийнятні солі згідно з даним винаходом можна об'єднувати як активний інгредієнт в суміші з фармацевтичним носієм відповідно до традиційних методів отримання фармацевтичних композицій. Носій може бути в різноманітних формах в залежності від форми препарату, яка бажана для введення, наприклад, пероральної або парентеральної (включаючи внутрішньовенну). Так, фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть надаватися у вигляді окремих дозованих одиниць, відповідних для перорального введення, таких як капсули, саше або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта. Крім того, композиції можуть бути приготовані в формі порошку, гранул, розчину, суспензії у водній рідині, у вигляді неводної рідини, у вигляді емульсії масло-в-воді або емульсії вода-в-маслі. Крім звичайних лікарських форм, описаних вище, сполука, представлена формулою I, або її фармацевтично прийнятні солі також можна вводити за допомогою засобів і/або пристроїв доставки з вивільненням, що контролюється. Композиції можуть бути отримані будь-яким з способів, що застосовуються в фармацевтиці. Як правило, такі способи включають стадію поєднання активного інгредієнта з носієм, що складається з одного або декількох необхідних інгредієнтів. Як правило, композиції отримують однорідним і рівномірним змішуванням активного інгредієнта з рідкими носіями або тонко подрібненими твердими носіями або і тим і іншим. Потім продукту надають зручну форму з отриманням бажаного зовнішнього вигляду препарату.

Таким чином, фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть включати фармацевтично прийнятний носій і сполуку або фармацевтично прийнятну сіль формули I. Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі можна також включати в фармацевтичні композиції в поєднанні з однією або декількома іншими терапевтично активними сполуками.

Фармацевтичний носій, який використовують, може являти собою, наприклад, тверду речовину, рідину або газ. Приклади твердих носіїв включають лактозу, білу глину, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, аравійську камедь, стеарат магнію і стеаринову кислоту. Прикладами рідких носіїв є цукровий сироп, арахісова олія, оливкова олія і вода. Приклади газоподібних носіїв включають діоксид вуглецю і азот.

При отриманні композицій для пероральної лікарської форми можна використати будь-які зручні фармацевтичні середовища. Наприклад, воду, гліколи, масла, спирти, віддушки, консерванти, барвники і т.п. можна використати для отримання пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, еліксири і розчини; тоді як носії, такі як крохмаль, цукор, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулювальні речовини, змазки, зв'язуючі, розпушувачі і т.п. можна використати для отримання пероральних твердих препаратів, таких як порошки, капсули і таблетки. Через простоту введення таблетки і капсули є переважними разовими дозами пероральної лікарської форми, при цьому використовують тверді фармацевтичні носії. Таблетки необов'язково можуть мати покриття, нанесене стандартним водним або неводним способом.

Таблетку, що містить композицію згідно з даним винаходом, можна отримати пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або декількома допоміжними інгредієнтами або ад'ювантами. Пресовані таблетки можна отримати пресуванням у відповідній машині активного інгредієнта у вільно текучій формі, такої як порошок або гранули, необов'язково змішаний зі зв'язуючою, мастильною речовиною, інертним розріджувачем,

поверхнево-активною речовиною або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можна отримати формуванням у відповідній машині суміші порошкоподібної сполуки, змоченої рідким інертним розріджувачем. Кожна таблетка переважно містить від близько 0,1мг до близько 500мг активного інгредієнта, а кожні саше або капсула переважно містить від близько 0,1мг до близько 500мг активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом, придатні для парентерального введення, можуть бути приготовані у вигляді розчинів або суспензій активних сполук у воді. Може бути додана відповідна поверхнево-активна речовина, така як, наприклад, гідроксипропілцелюлоза. Дисперсії також можуть бути приготовані в гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах в маслах. Крім того, може бути доданий консервант для запобігання шкідливому росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом, придатні для введення шляхом ін'єкції, включають стерильні водні розчини або дисперсії. Крім того, композиції можуть знаходитися в формі стерильних порошоків для приготування таких розчинів або дисперсій для негайного введення. У всіх випадках готова форма для ін'єкції повинна бути стерильною і досить рідкою для забезпечення легкого введення через шприц.

Фармацевтичні композиції повинні бути стабільними в умовах виготовлення і зберігання; тому вони, переважно, повинні бути захищені від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії і гриби. Носій може являти собою розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), рослинні олії і відповідні суміші цих речовин.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть знаходитися в формі, придатній для місцевого застосування, такої як, наприклад, аерозоль, крем, мазь, лосьйон, тонкоподрібнений порошок і т.п. Крім того, композиції можуть знаходитися в формі, придатній для черезшкірного використання. Такі композиції можуть бути отримані з використанням сполуки формули I згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятних солей із застосуванням традиційних способів переробки. Як приклад, крем або мазь отримують змішуванням гідрофільної речовини і води разом з 5% мас. -10% мас. сполуки з отриманням крему або мазі, що мають бажану консистенцію.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть знаходитися в формі, придатній для ректального введення, де носій являє собою тверду речовину. Переважно, щоб суміш утворювала стандартні одиниці лікарської форми, такої як супозиторії. Відповідні носії включають масло какао і інші речовини, широко відомі в галузі техніка. Супозиторії можна зручним чином отримувати спочатку змішуванням композиції з розм'якшеним або розплавленим носієм(ями), з подальшим охолодженням і формуванням в спеціальних формах.

Крім вищеперелічених інгредієнтів носія фармацевтичні композиції, описані вище, можуть включати, якщо це є відповідним, один або декілька додаткових інгредієнтів носія, наприклад, розріджувачі, буфери, віддушки, зв'язуючі, поверхнево-активні речовини, загусники, змашувальні речовини, консерванти (включаючи антиоксиданти) і т.п. Крім того, можуть бути включені інші ад'юванти для надання композиції ізотонічності з кров'ю передбачуваного реципієнта. Композиції, що містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятні солі, можна отримувати в формі порошку або рідкого концентрату.

Було виявлено, що сполуки і фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом виявляють біологічну активність як інгібітори PDE4. Відповідно, наступний аспект даного винаходу включає лікування у ссавців, наприклад, i) легеневих захворювань, наприклад, астми, хронічного бронхіту, хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), респіраторного дистрес-синдрому у дорослих, респіраторного дистрес-синдрому у дітей, кашлю, хронічного обструктивного захворювання легень у ссавців, ii) шлунково-кишкових розладів, наприклад, виразкового коліту, хвороби Крона і підвищеної секреції шлункової кислоти, iii) інфекційних захворювань, наприклад, сепсису або септичного шоку бактерійного, грибкового або вірусного типу, ендотоксичного шоку (і пов'язаних з цим станів, таких як ламініт і коліки у коней) і септичного шоку, iv) неврологічних захворювань, наприклад, травми спинного мозку, травми голови, нейрогенного запалення, болю і реперфузійного ураження головного мозку, N) запальних захворювань, наприклад, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, запалення і опосередкованої цитокінами хронічної дегенерації тканини, vi) алергічних захворювань, наприклад, алергічного риніту, алергічного кон'юнктивіту і еозинофільної гранульоми, vii) психіатричних захворювань, наприклад, депресії, погіршення пам'яті і монополярної депресії, viii) нейродегенеративних захворювань, наприклад, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, гострого і хронічного розсіяного склерозу, ix) дерматологічних захворювань, наприклад, псоріазу і інших доброякісних або злоякісних проліферативних шкірних захворювань, атонічного дерматиту і кропивниці, x) онкологічних захворювань, наприклад, раку, росту пухлини і інвазії ракової пухлини в нормальні тканини, xi) метаболічних розладів, наприклад, нецукрового діабету, xii) кісткових захворювань, наприклад, остеопорозу, xiii) серцево-судинних розладів, наприклад, рестенозу артерій, атеросклерозу, реперфузійного ураження міокарда, і xiv) інших захворювань, наприклад, хронічного гломерулонефриту, весняного кон'юнктивіту, відторгнення трансплантату I захворювання "трансплантат проти хазяїна" і кахексії -захворювань, які піддаються лікуванню шляхом інгібування ізоферменту PDE4 і підвищення, внаслідок цього, рівнів cAMP - шляхом введення ефективної кількості сполук згідно з даним винаходом. Термін "ссавці" включає людину, а також інших ссавців, таких як, наприклад, собаки, кішки, коні, свині і корови. Відповідно, повинно бути зрозуміло, що лікування ссавців, відмінних від людини, являє собою лікування захворювань, клінічно відповідних тим, які приводилися як приклад вище як таких, що відносяться до захворювань людини.

Крім того, як описано вище, сполуку згідно з даним винаходом можна використати в поєднанні з іншими терапевтичними сполуками. Зокрема, можна використати комбінації сполуки-інгібітора PDE4 з i) антагоністами рецепторів лейкотрієну, ii) інгібіторами біосинтезу лейкотрієну, iii) селективними інгібіторами COX-2, iv) статинами, v) NSAID, vi) антагоністами M2/M3, vii) кортикостероїдами, viii) антагоністами рецепторів H1

(гістаміну) і ix) агоністами бета 2 адренорецептора.

Так наприклад, легеневі захворювання, такі як астма, хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легенів (COPD), респіраторний дистрес-синдром у дорослих, респіраторний дистрес-синдром у дітей, кашель, хронічне обструктивне захворювання легенів у ссавців, зручно лікувати з використанням капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта - сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, які вводять один, два або три рази на день.

Шлунково-кишкові розлади, такі як виразковий коліт, хвороба Крона і підвищена секреція шлункової кислоти, зручно лікувати з використанням капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта - сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, які вводять один, два або три рази на день.

Інфекційні захворювання, такі як сепсис або септичний шок бактерійного, грибкового або вірусного типу, ендотоксичний шок (і пов'язані з цим стани, такі як ламініт і коліки у коней), і септичний шок, зручно лікувати з використанням капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта -сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, які вводять один, два або три рази на день.

Неврологічні захворювання, такі як травма спинного мозку, травма голови, нейрогенне запалення, біль і реперфузійне ураження головного мозку, зручно лікувати з використанням капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта - сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, які вводять один, два або три рази на день.

Запальні захворювання, такі як псоріатичний артрит, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, запалення і опосередкована цитокінами хронічна дегенерація тканини, зручно лікувати з використанням капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта - сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, які вводять один, два або три рази на день.

Алергічні захворювання, такі як алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт і еозинофільна гранульома, зручно лікувати з використанням капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта - сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, які вводять один, два або три рази на день.

Психіатричні захворювання, такі як депресія, погіршення пам'яті і монополярна депресія, зручно лікувати з використанням капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта - сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, які вводять один, два або три рази на день.

Нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, гострий і хронічний розсіяний склероз, зручно лікувати з використанням капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта - сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, які вводять один, два або три рази на день.

Дерматологічні захворювання, такі як псоріаз і інші доброякісні або злоякісні проліферативні шкірні захворювання, атонічний дерматит і кропивниця, зручно лікувати з використанням капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта -сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, які вводять один, два або три рази на день.

Онкологічні захворювання, такі як рак, ріст пухлини і інвазія ракової пухлини в нормальні тканини, зручно лікувати з використанням капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта - сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, які вводять один, два або три рази на день.

Метаболічні розлади, такі як нецукровий діабет, зручно лікувати з використанням капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта - сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, які вводять один, два або три рази на день.

Кісткові захворювання, такі як остеопороз, серцево-судинні розлади, такі як рестеноз артерій, атеросклероз, реперфузійне ураження міокарда, і інші захворювання, така як хронічний гломерулонефрит, весняний кон'юнктивіт, відторгнення трансплантату і захворювання "трансплантат проти хазяїна" і кахексія, зручно лікувати з використанням капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта - сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, які вводять один, два або три рази на день.

Для поліпшення пізнавальної здатності (наприклад, поліпшення пам'яті, здатності до запам'ятовування, втримання в пам'яті, здатності згадувати, упевненості і розсудливості) корисними є дози від близько 0,0001мг/кг до близько 50мг/кг маси тіла на день, або від близько 0,005мг до близько 2,5г на пацієнта в день. Альтернативно, дози від близько 0,001мг до 10мг сполуки на кілограм маси тіла на день, або альтернативно, від близько 0,05мг до близько 500мг на пацієнта в день.

Кількість активного інгредієнта, яку можна об'єднувати з матеріалом носія з отриманням одиниці лікарської форми, варіює в залежності від підлягаючого лікуванню хазяїна і конкретного шляху введення. Наприклад, зручно, якщо композиція, призначена для перорального введення людині, містить від близько 0,005мг до близько 2,5г активної речовини в поєднанні з відповідною і зручною кількістю матеріалу носія. Стандартні лікарські

форми звичайно містять від близько 0,005мг до близько 1000мг активного інгредієнта, звичайно, 0,005, 0,01мг, 0,05мг, 0,25мг, 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг, 500мг, 600мг, 800мг або 1000мг, при введенні один, два або три рази на день.

Абревіатури, що використовуються в даній заявці мають значення, вказані в таблиці нижче. Абревіатури, які не вказані в таблиці, мають загальноприйняті значення, якщо не вказано інше.

Ac =	Ацетил
Bn =	Бензил
CAMP =	Циклічний аденозин-3',5'-монофосфат
DBU =	1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DIBAL =	Гідрид дізобутилалюмінію
DMAP =	4-(диметиламіно)піридин
DMF =	N,N-диметилформамід
Et3N =	Триетиламін
GST	Глутатіонтрансфераза
HMDS	Гексаметилдисилазид
LDA =	Діізопропіламід літію
m-CPBA =	Метахлорпербензойна кислота
MMPP =	Монопероксифталева кислота
MPPM =	Монопероксифталева кислота, магнієва сіль 6H <sub>2</sub> O
Ms =	Метансульфоніл=мезил=SO <sub>2</sub> Me
MsO =	Метансульфонат=мезилат
NSAID =	Нестероїдний протизапальний лікарський засіб
o-Tol =	Орто-толіл
OXONE® =	2KHSO <sub>5</sub> .KHSO <sub>4</sub> .K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
PCC =	Хлорхромат піридинію
PDC =	Дихромат піридинію
PDE =	Фосфодіестераза
Ph =	Феніл
Phe =	Бензолдиїл
PMB =	Пара-метоксибензил
Pye =	Піридиндиїл
r.t. =	Кімнатна температура
Rac. =	Рацемічний
SAM =	Аміноссульфоніл або сульфонамід або SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
SEM =	2-(триметилсиліл)етоксиметокси
SPA =	Аналіз сцинтиляційної наближеності
TBAF =	Фторид тетра-н-бутиламонію
TEA =	Триетиламін

U A 8 2 2 0 8 C 2

U A 8 2 2 0 8 C 2

Th =	2- або 3-тієніл
TFA =	Трифтороцтова кислота
TFAA =	Ангідрид трифтороцтової кислоти
THF =	Тетрагідрофуран
Thi =	Тіофендііл
TLC =	Тонкошарова хроматографія
TMS-CN =	Триметилсилілціанід
TMSI	Триметилсилілійодід
Tz =	1Н (або 2Н) -тетразол-5-іл
CAN =	Церій амонійнітрат
C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> =	Аліл

#### Абревіатури алкільних груп

Me =	Метил
Et =	Етил
n-Pr =	Нормальний пропіл
i-Pr =	Ізопропіл
n-Bu =	Нормальний бутил
i-Bu =	Ізобутіл
s-Bu =	Вторинний бутил
t-Bu =	Третинний бутил
c-Pr =	Циклопропіл
c-Bu =	Циклобутіл
c-Pen =	Циклопентил
c-Hex =	Циклогексил

Аналізи, що демонструють біологічну активність LPS і fMLP-індуковані TNF-A і LTB<sub>4</sub> аналізи з використанням цільної крові людини

З цільної крові отримують білок і збагачене клітинами середовище, відповідне для дослідження біохімічної ефективності протизапальних сполук, таких як селективні інгібітори PDE4. Нормальна, нестимульована кров людини не містить детектовані рівні TNF-A і LTB<sub>4</sub>. При стимуляції за допомогою LPS активовані моноцити експресують і секретують TNF-A аж до 8 годин, і рівні вмісту в плазмі залишаються стабільними протягом 24 годин. Опубліковані результати досліджень показали, що інгібування TNF-А шляхом підвищення внутрішньоклітинного cAMP в результаті інгібування PDE4 і/або підвищенні активності аденілілциклази відбувається на рівні транскрипції. Синтез LTB<sub>4</sub> також чутливий до рівнів внутрішньоклітинного cAMP і може бути повністю інгібований селективними інгібіторами PDE4. Оскільки протягом 24 годин LPS-стимуляції цільної крові продукується невелика кількість LTB<sub>4</sub>, для синтезу LTB<sub>4</sub> активованими нейтрофілами необхідна додаткова LPS-стимуляція з подальшою fMLP-стимуляцією цільної крові. Таким чином, використовуючи одну і ту ж пробу крові, можна визначити активність сполуки на двох сурогатних маркерах активності PDE<sub>4</sub> в цільній крові з використанням методики, описаної нижче.

Свіжу кров брали з вени здорових людей (чоловіків і жінок), що добровільно беруть участь у випробуванні, і збирали в гепаринізовані пробірки. У цих добровольців не було ніяких явно виражених запальних станів, і вони не приймали ніяких NSAID протягом, щонайменше, 4 днів до взяття крові. 500-мкл аліквоти крові заздалегідь інкубували або з 2мкл носія (DMSO), або з 2мкл сполуки, що випробовується, в різних концентраціях протягом 15 хвилин при 37°C. Потім додавали або 10мкл носія (PBS) у вигляді контрольного розчину, або 10мкл LPS (кінцева концентрація 1мкг/мл, #L-2630 (Sigma Chemical Co., St.Louis, MO) з E.coli, серотип 0111:B4; розбавлений в 0,1% мас/об. BSA (в PBS)). Після 24 годин інкубації при 37°C до крові додавали ще 10мкл PBS (контроль) або 10мкл LPS (кінцева концентрація 1мкг/мл) і інкубували протягом 30 хвилин при 37°C. Потім кров стимулювали або 10мкл PBS (контроль), або 10мкл fMLP (кінцева концентрація 1мкМ, #F-3560 (Sigma); розбавлений в 0,1% мас/об. BSA (в PBS)) протягом 15 хвилин при 37°C. Зразки крові центрифугували при 1500xg протягом 10 хвилин при 4°C з отриманням плазми. 50-мкл аліквоту плазми змішували з 200мкл метанолу для осадження білка і центрифугували, як описано вище. Супернатант аналізували на LTB<sub>4</sub> з використанням набору для імуноферментного аналізу (#520111 від Cytosol Chemical Co., Ann Arbor, MI) відповідно до процедури виробника. TNF-A аналізували в розбавленій плазмі (в PBS), використовуючи набір ELISA (Cistron Biotechnology, Pine Brook, NJ), відповідно до процедури виробника. Отримані в прикладах значення IK50 звичайно знаходилися в межах від 0,075мкМ до 25мкМ.

## Значення $IK_{50}$ деяких прикладів (TNF- $\alpha$ )

Приклад:	$IK_{50}$ (мкМ)
1	0,3
2	0,1
5	0,075
8-(-)-ізомер	0,16
12-(-)-ізомер	0,5
17	0,09
24 (+)-ізомер	0,16
26	0,16

29	0,1
30	1,8

Протиалергічна активність *in vivo*

Сполуки згідно з даним винаходом були перевірені на їх дію відносно IgE-опосередкованого алергічного легеневого запалення, індукованого у сенсibilізованих морських свинок вдиханням антигену. Морських свинок спочатку сенсibilізували до овальбуміну при слабкій циклофосфамід-індукованій імуносупресії шляхом внутрішньочеревинної ін'єкції антигену в поєднанні з гідроксидом алюмінію і коклюшевою вакциною. Через два і чотири тижні вводили бустерні дози антигену. Після шести тижнів тварин стимулювали овальбуміном в формі аерозолу під захистом антигістамінного засобу (мепіраміну), який вводили внутрішньочеревинно. Ще через 48 годин здійснювали бронхіальний альвеолярний лаваж (BAL) і підраховували кількість еозинофілів і інших лейкоцитів в BAL рідинах. Також видаляли легені для гістологічного дослідження на запальне ураження. Введення сполук даного винаходу (0,001-10мг/лп в/ч або п/о) до трьох разів протягом 48 годин з подальшою стимуляцією антигеном приводило до значного зниження еозинофілії і накопичення інших запальних лейкоцитів. Також спостерігалася менш запальне ураження в легенях тварин, оброблених сполуками згідно з даним винаходом.

Протокол аналізу активності PDE з використанням SPA

Здійснювали відбір сполук, які інгібують гідроліз cAMP до AMP за допомогою cAMP-специфічної фосфодіестерази типу IV, в форматі 96-ямкового планшета таким чином:

У 96-ямковий планшет при 30°C додавали сполуку, що випробовується (розчинену в 2мкл DMSO), 188мл субстратного буферу, що містить [2,8-<sup>3</sup>H]аденозин 3',5'-циклофосфат (cAMP, від 100нМ до 5мкМ), 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ EDTA, 50мМ Тріс, рН7,5. Реакцію ініціювали додаванням 10мл людської рекомбінантної PDE4 (кількість контролювали так, щоб за 10хв. утворилося -10% продукту). Через 10 хвилин реакцію зупиняли додаванням 1мг PDE-SPA гранул (Amersham, Pharmacia Biotech, Inc., Piscataway, NJ). Визначали кількість утвореного продукту AMP на лічильнику для 96-ямкових планшетів Wallac Microbeta® (FG & G Wallac Co., Gaithersburg, MD). Сигнал відсутності ферменту визначали як фоновий. 100% активність визначали по детектованому сигналу в присутності ферменту і DMSO за вирахуванням фонового сигналу. Відповідно розраховували процент інгібування. Значення  $IK_{50}$  апроксимували методом нелінійної регресії з використанням рівняння стандартні 4 параметра/множинні дільниці зв'язування на основі даних титрування по десяти точках.

Значення  $IK_{50}$  прикладів, розкриті нижче, визначали при 100нМ cAMP, використовуючи очищений злитий білок GST людської рекомбінантної фосфодіестерази IVb (met-248), отриманий з системи експресії бакуловірус/Sf-9-. Значення  $IK_{50}$  прикладів, розкриті нижче, знаходяться в межах від 0,01нМ до 2300нМ.

## Значення ІК<sub>50</sub> деяких прикладів

Приклад:	ІК <sub>50</sub> (нМ)
1	0,3
2	0,2
5	0,6
8-(-)-ізомер	0,7
12-(-)-ізомер	0,4
17	0,1
24 (+)-ізомер	0,4
26	0,2
29	0,3
30	0,4

Приведені нижче приклади призначені для ілюстрації деяких переважних варіантів виконання винаходу, і не призначені для якого-небудь обмеження даного винаходу.

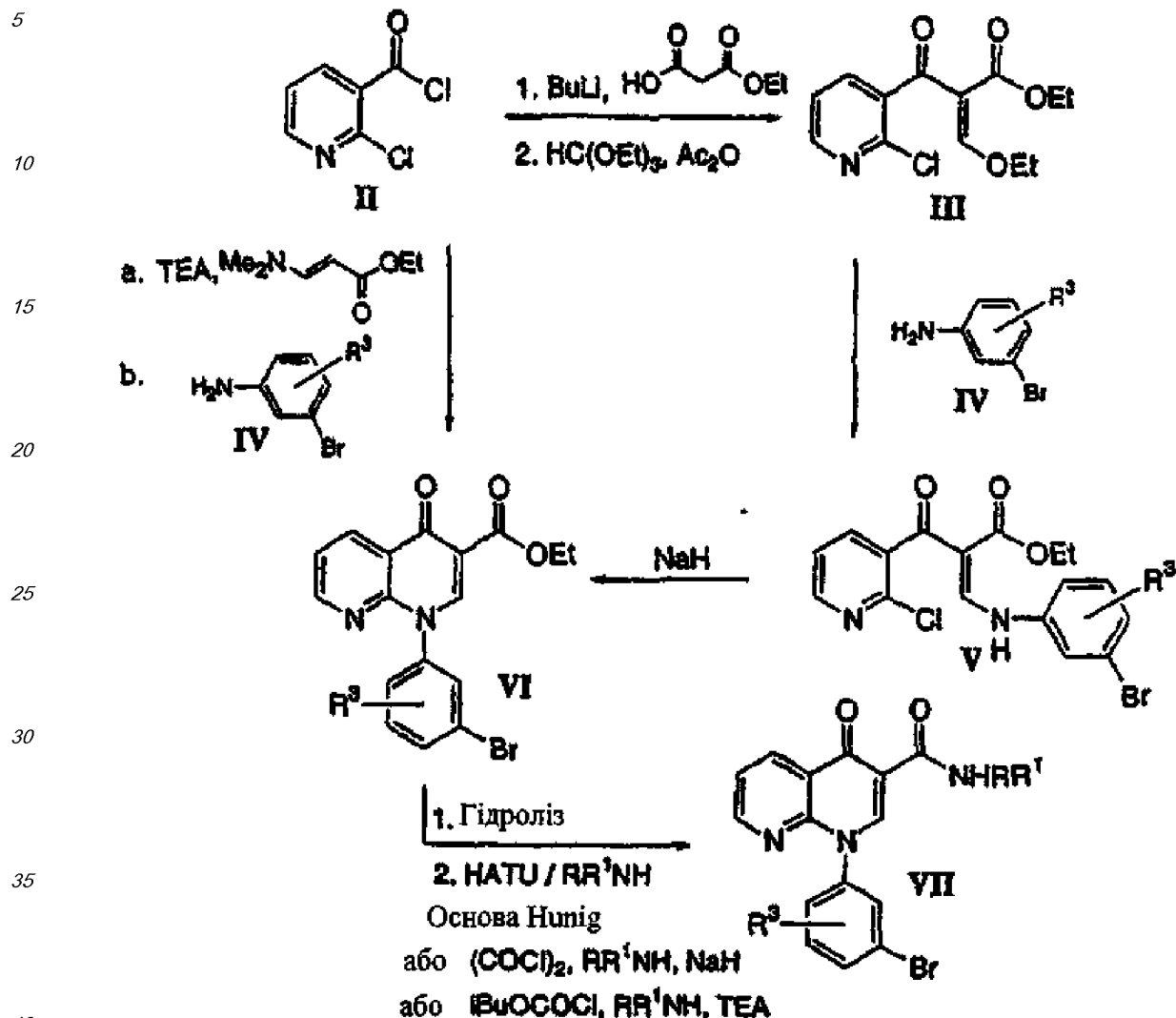
Якщо конкретно не вказане інше, експерименти здійснювали в наступних умовах. Всі операції здійснювали при кімнатній температурі або при температурі навколишнього середовища, тобто при температурі в межах 18-25°C. Випарювання розчинника здійснювали на роторному випарнику при зниженому тиску (600-4000Па: 4,5-30мм рт.ст.) при температурі бані до 60°C. Хід реакції відстежували методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), і час реакції приводиться тільки з метою ілюстрації. Точки плавлення нескориговані, і "d" означає розкладання. Вказані точки плавлення були визначені для речовин, отриманих, як описано нижче. У деяких прикладах отримання при виділенні речовин з різними точками плавлення може мати місце поліморфізм. Структуру і чистоту всіх кінцевих продуктів підтверджували, щонайменше, одним з наступних методів: ТШХ, мас-спектрометрія, ядерний магнітний резонанс (ЯМР) або мікроаналітичні дані. Якщо вказаний вихід продукту, ці дані представлені виключно в ілюстративних цілях. Якщо представлені дані ЯМР, вони представлені в формі дельта ( $\delta$ ) одиниць для основних діагностичних протонів, виражені в мільйонних частках (ppm) відносно тетраметилсилану (TMS) як внутрішній стандарт, отримані при 300МГц, 400МГц або 500МГц з використанням вказаного розчинника. Загальноприйняті аббревіатури, що використовуються для позначення форми сигналу, наступні: s - синглет; d - дублет; t - триплет; m - мультиплет; br - уширений; і т.д. Крім того, "Ar" означає ароматичний сигнал. Хімічні символи мають їх звичайні значення; також використали наступні аббревіатури: об. (об'єм), мас. (маса), b.p. (точка кипіння), m.p. (точка плавлення), л (літр(и)), мл (мілілітри), г (грам(и)), мг (міліграм(и)), моль (молі), ммоль (мілімолі), экв. (еквівалент(и)).

Способи синтезу

Сполуки згідно з даним винаходом можна отримати відповідно до наступних способів. Замісники - ті ж, що і в Формулі I, за винятком випадків, якщо вказано інше.

1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро-[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід загальної формули VII отримували відповідно до загального способу, представленого на Схемі 1. Спочатку 2-хлорнікотиніолхлорид формули II конденсували з триетилортоформіатом в присутності оцтового ангідриду з отриманням 2-хлорнікотиніоїлакрилату формули III. Після додання відповідно заміщеного галогенарил аміну формули IV отримували 3-ариламіноакрилат типу V. Циклізацію сполуки V до 1-галогенарил-1,4-дигідро-[1,8]нафтиридин-4-он-карбоксилату формули VI здійснювали в присутності надмірної кількості сильної основи при кімнатній температурі. Альтернативно, проміжну сполуку VI можна отримати способом, здійснюваним в одній посудині, з використанням, наприклад, 2-хлорнікотиніолхлориду і етил N,N-диметиламіноакрилату і галогенариламіну IV в присутності основи, такої як триетиламін, в розчиннику, такому як ацетонітрил. Гідроліз VI і подальше поєднання отриманої карбонової кислоти з аміном (RR'NH<sub>2</sub>) з використанням HATU і основи Hunig дає бажану ключову проміжну сполуку - арилбромід VII.

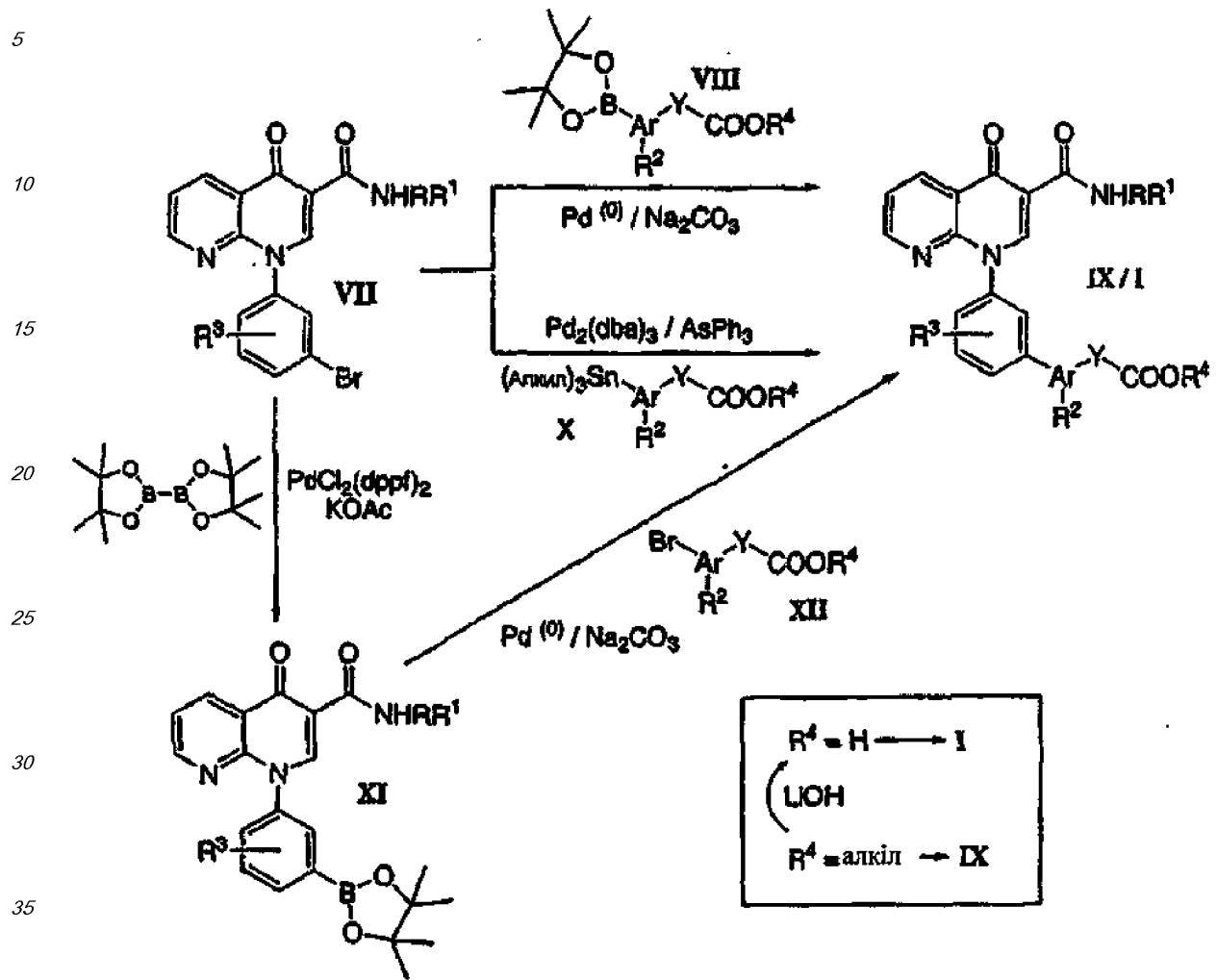
# Схема 1



Сполуки формули I отримували, використовуючи будь-який з описаних нижче загальних підходів. Каталізоване паладієм поєднання Suzuki-Miyaura між арилбромідом типу VII і відповідно заміщеним арилпінаколборонатом типу VIII може привести до утворення бажаної сполуки I або відповідного складного алкілового ефіру IX. Складноефірна сполука IX може бути гідролізована за допомогою LiOH в ТГФ/MeOH з отриманням бажаної кислоти I. Альтернативно, арилбромід VII можна перетворити в пінаколборонат XI шляхом каталізованого паладієм поєднання з пінаколдибораном. Описана вище реакція Suzuki-Miyaura між сполукою XI і арилбромідом типу XII може привести до утворення кислоти I або відповідного складного алкілового ефіру IX. На закінчення, реакція поєднання Stille між арилбромідом типу VII і відповідно заміщеним арилстаннаном типу X також приводить до отримання бажаної кислоти формули I.

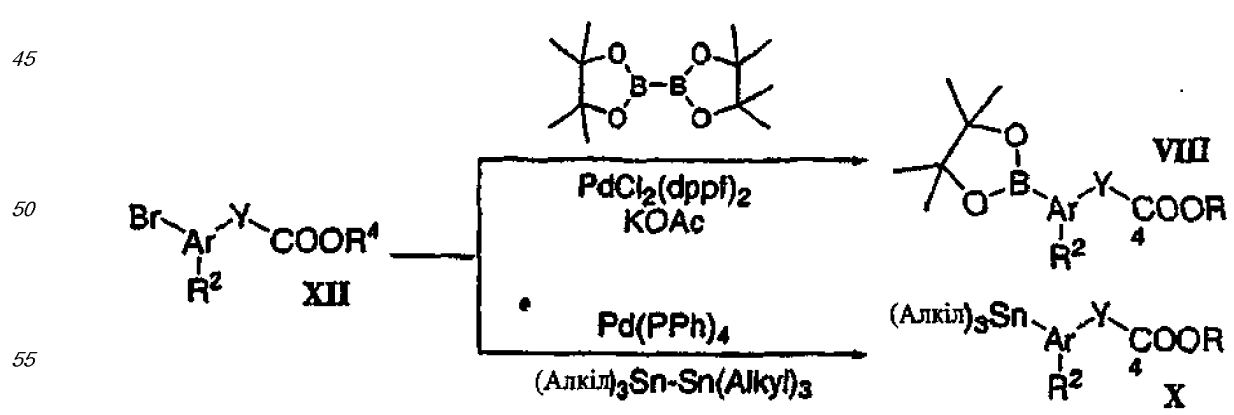
U A 8 2 2 0 8 C 2

Схема 2



І складний ефір боронату типу VIII і станнан типу X (Схема 3) можна отримати з проміжної сполуки арилброміду XII шляхом каталізованого паладієм поєднання з використанням, відповідно, пінаколдиборану і гексаалкілдіолова.

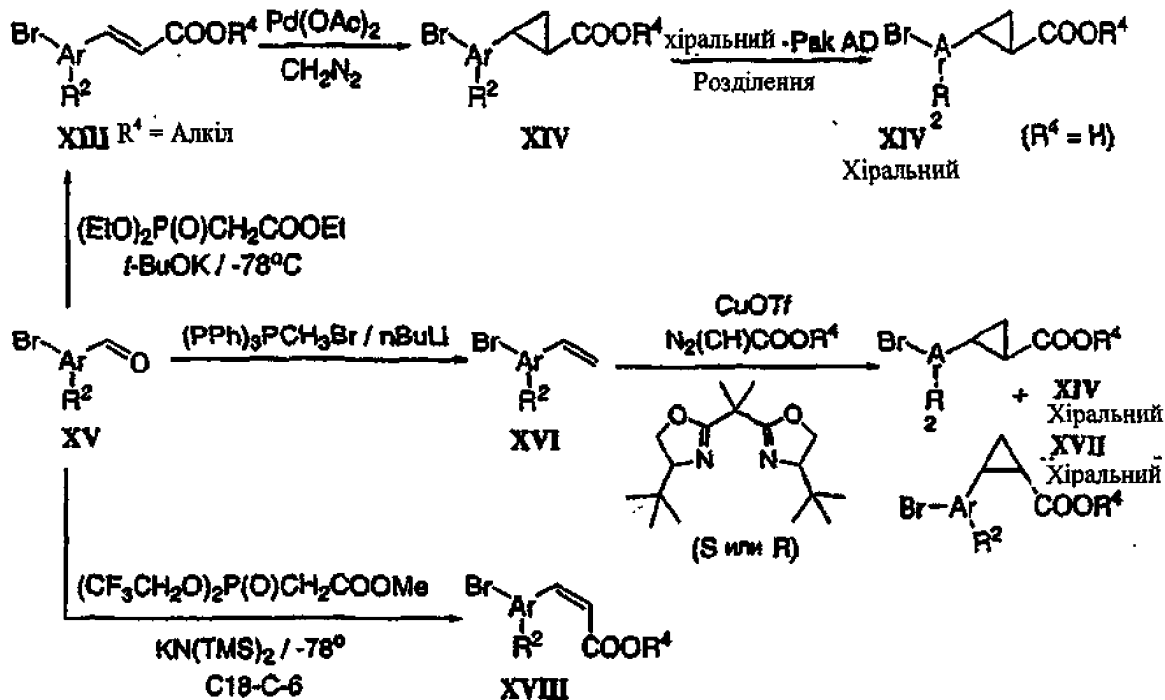
Схема 3



Проміжні сполуки типу XII, в яких Y являє собою циклопропан, як в сполуці формули XIV, можна отримати з використанням будь-якої з наступних чотирьох загальних процедур (Схема 4). Складний ефір коричної кислоти типу XIII, комерційно доступний або отриманий реакцією Horner-Emmons з відповідного альдегіду XV, можна перетворити в циклопропанову сполуку з використанням діазометану в присутності каталітичної кількості діацетату паладія. Отриманий транс-циклопропановий складний ефір XIV можна розділити методом ВЕРХ на колонці Chiral-Pak з отриманням двох окремих енантіомерів. У другому підході, альдегід XV можна перетворити у відповідний стирол XVI за допомогою реакції Wittig з подальшим енантіоселективним циклопропануванням, використовуючи комплекс біс-оксазоліновий хіральний ліганд/мідь і діазоацетат [Evans et al. J.Am.Chem.Soc.

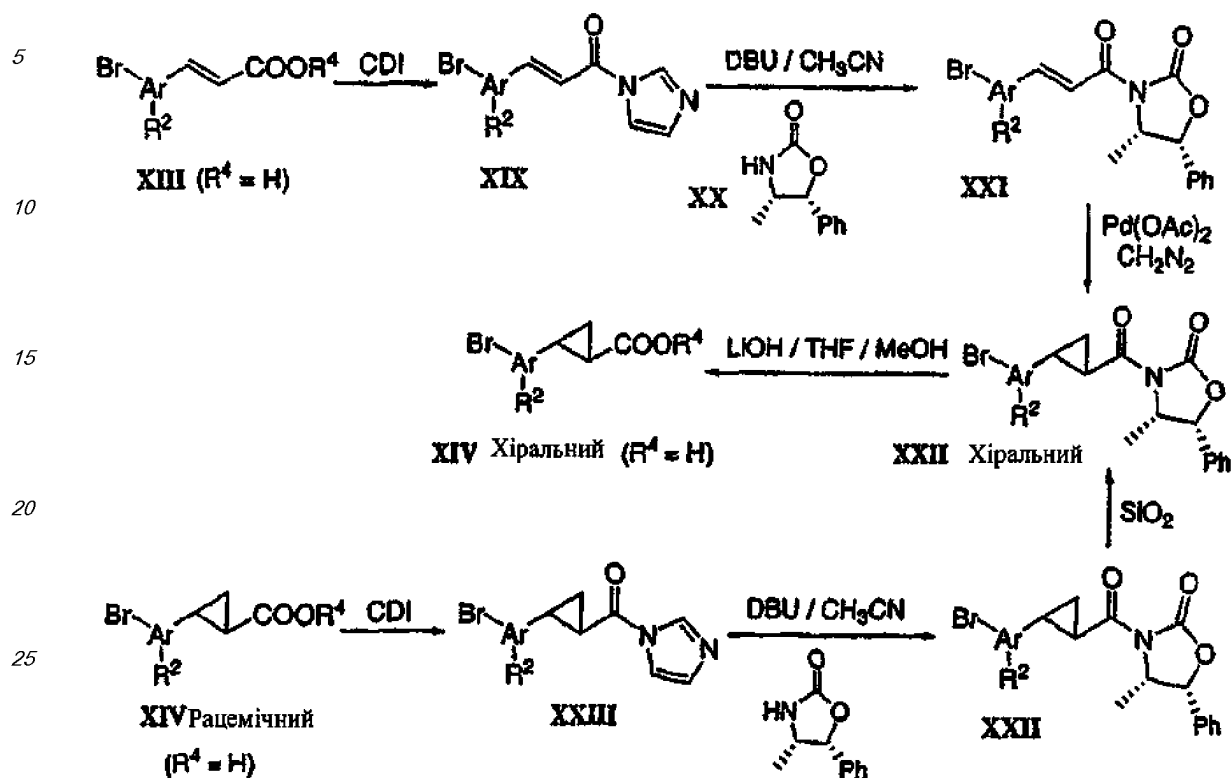
1991, 113, 726]. Отриману, суміш транс XIV і цис XVII циклопропану можна розділити методом селективного гідролізу в лужних умовах (тип гідролізу: транс>цис). Індивідуальні енантіомери (XIV або XVII) можна отримати, використовуючи або R, або S хіральний ліганд. Цис циклопропановий складний ефір XIV також можна отримати з цис-складного ефіру коричної кислоти XVIII, використовуючи описану вище процедуру діазометан/Pd(Ac)<sub>2</sub>. Цис-складний ефір коричної кислоти XVIII можна отримати модифікованим способом олефінування Horner-Emmons з використанням біс(трифторетил)фосфонового ефіру і сильної основи [Still et al. Tetrahedron Lett, 1983, 24,4405].

Схема 4



Цис-і транс-хіральні циклопропанові проміжні сполуки типу XIV і XVII, відповідно, також можна отримати наступними двома способами. Коричну кислоту XIII в присутності GDI перетворюють в ацил-імідазол XIX, який в лужних умовах взаємодіє з оптично чистим оксазолідином XX, з утворенням хірального цинамат-оксазолідину XXI. Циклопропанування сполуки XXI відповідно до описаного вище способу, дає суміш (>5 до 1) діастереоізомерів XXII, яку можна розділити (кристалізація, SiO<sub>2</sub>). В результаті гідролізу отримують бажаний хіральний циклопропіл XIV. Аналогічним чином, рацемічну суміш циклопропілу типу XIV (XVII) можна перетворити в дві стадії в 1:1 діастереоізомерну суміш описаного вище цинамат-оксазолідину XXI.

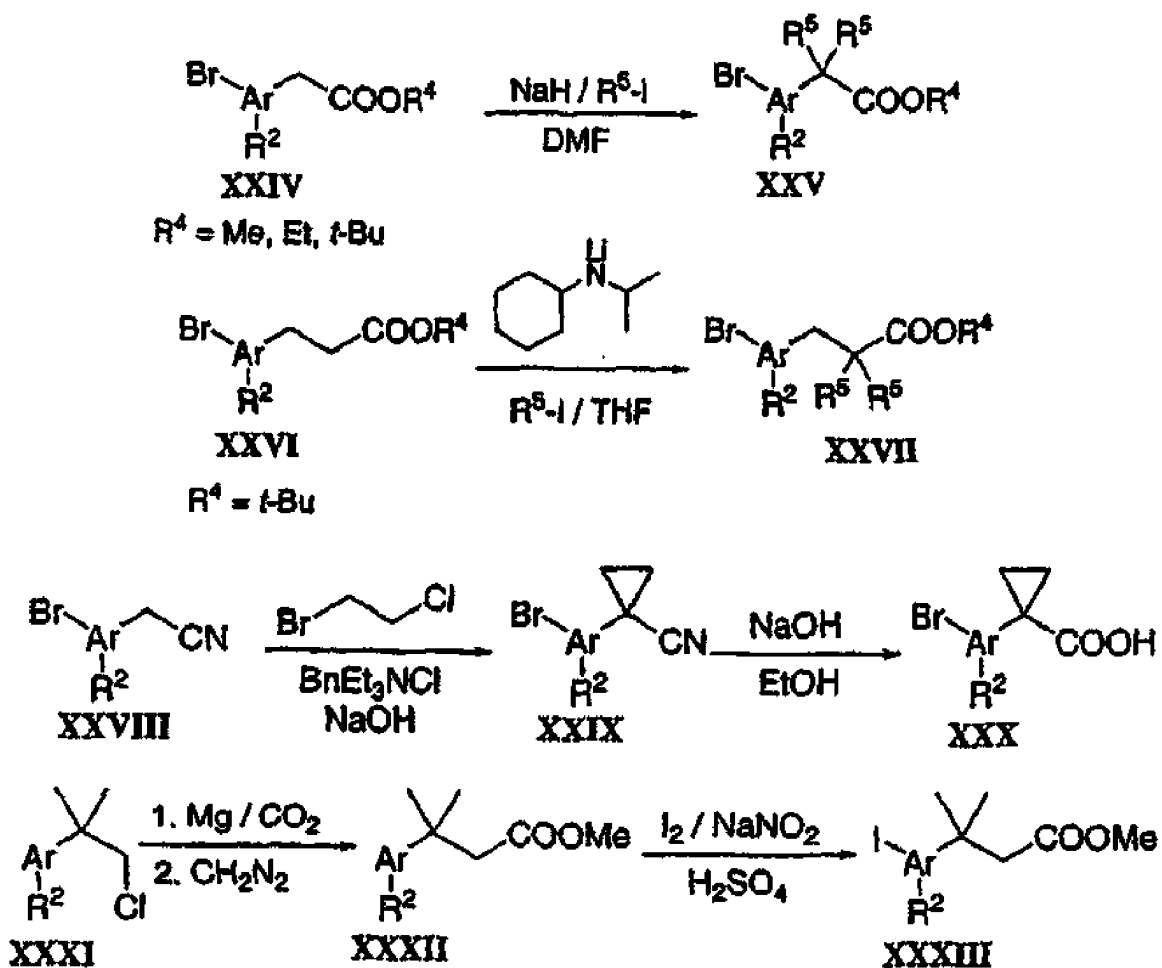
Схема 5 .



Проміжні сполуки типу XXV (Схема 6) можна отримати депротонуванням складного ефіру типу XXIV з використанням надмірної кількості сильної основи в присутності алкілюючого агента, такого як  $R^5$ . Кількість основи і алкілюючого агента по відношенню до початкового складного ефіру співвідноситься з рівнем заміщення (моно vs. біс). Для пропіонових аналогів типу XXVII трет-бутиловий складний ефір XXVI можна депротонувати з використанням просторово ускладненої основи. Додання алкілюючого агента приводить до суміші моно-і біс-алкілюваної сполуки. При повторі цієї процедури отримують, в основному, складний ефір типу XXVII. Циклопропіловий аналог типу XXX можна отримати в дві стадії з відповідного арилацетонітрилу XXVIII. Реакція фазового перенесення з використанням нітрилу XXVIII і 2-хлорброметану у водному розчині сильної основи дає циклопропілнітрил XXIX [Org. Prep. & Proc. 1995, 27, 355]. Гідроліз з використанням NaOH в киплячому етанолі дає бажану кислоту XXX. (1,1-диметил)етиларил типу XXXIII можна отримати в три стадії. (2-Хлор-1,1-диметилетил)арил типу XXXI можна перетворити у відповідний складний ефір XXXII спочатку шляхом гасіння солі Грін'яра XXXI діоксидом вуглецю з подальшою етерифікацією отриманої кислоти діазометаном. Електрофільне заміщення складного арилового ефіру XXXIL в середовищі, що генерує катіон йодонію, дає бажаний йодарил XXXIII [J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 370.].

Схема 6

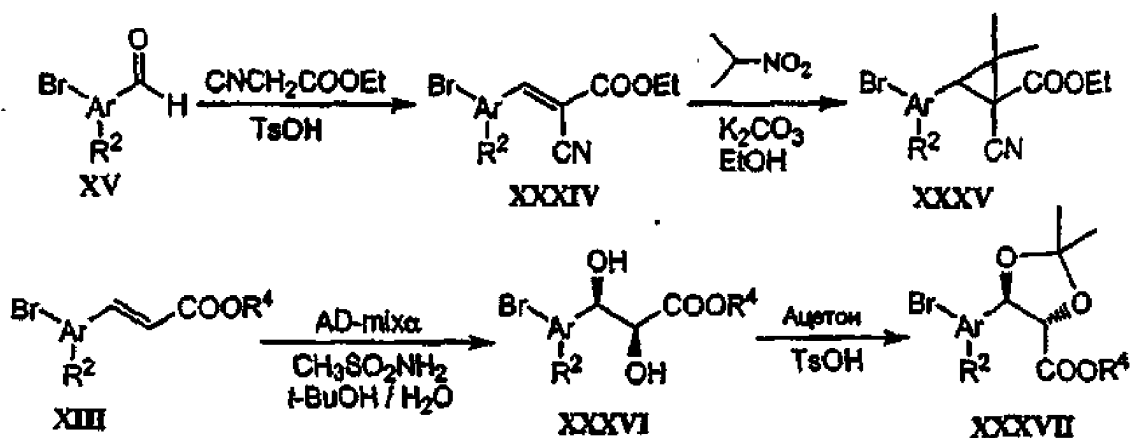
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



U A 8 2 2 0 8 C 2

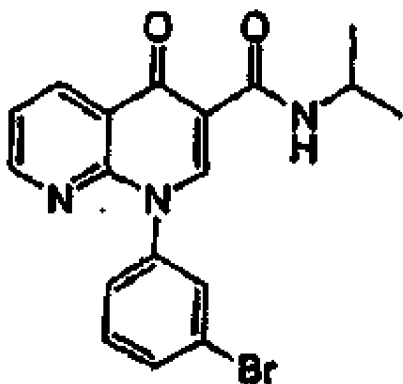
Заміщений циклопропіл типу XXXV можна отримати в дві стадії (Схема 7). Адукт Knoevenagel XXXIV, отриманий конденсацією альдегіду XV і етилціаноацетату, можна перетворити в циклопропіл XXXV в присутності 2-нітропропану і основи в киплячому етанолі [Tetrahedron Lett. 1985, 26, 1923]. На завершення, проміжні циклічні ацеталеві сполуки типу XXXVII можна отримати в дві стадії з цинамату XIII. Біс-гідроксилування цинамату XIII з використанням умов, розроблених [Sharpless et al. (AD-mix. J. Org. Chem. 1992, 57, 2768)], після конденсації з ацетоном в присутності каталітичної кількості кислоти діолу XXXVI, дає бажаний хіральний ацеталь XXXVII.

Схема 7



Нафтиридинон 1  
N-Ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

5  
10  
15



Стадія 1: Етил 3-(3-броманіліно)-2-(2-хлорнікотиноіл)акрилат

Суміш етил 2-хлорнікотиноїлацетату (отриманого відповідно до способу, описаного в [J. het. Chem., 30, 855. 1993] (1екв.), триетилортоформіату (1,5екв.) і оцтового ангідриду (5екв.) нагрівали при 130°C протягом 2,5 годин. Леткі компоненти відганяли і залишок двічі випарювали разом з ксилолом. Маслянистий залишок розчиняли в метилехлориді і повільно додавали 3-броманілін (1,2екв.). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і випарювали розчинник. Отриману неочищену сполуку використали без очищення на наступній стадії.

Стадія 2: Етил 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилат

Неочищену сполуку зі стадії 1 розчиняли в тетрагідрофурані (0,3М), розчин охолоджували до 0°C і по порціях додавали гідрид натрію (60% дисперсія в маслі, 1,3екв.). Після перемішування при 0°C протягом 1 години суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Через 2 години до суспензії додавали воду і нерозчинну тверду речовину відфільтровували і промивали водою у великій кількості. Після висихання тверду речовину перемішували в простому ефірі при кімнатній температурі протягом 24 годин і фільтрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини кремового кольору.

$^1\text{H}$  ЯМР (Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  1,32 (т, 3H), 4,29 (кв, 2H), 7,54-7,63 (м, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,66-8,71 (м, 3H).

Альтернативно, для стадій 1-2 можна використати наступний спосіб.

Суміш 2-хлорнікотиноїлхлориду (1екв.), триетиламіну (4екв.) і етил 3,3-диметиламіноакрилату (1,5екв.) в ацетонітрилі (0,5М) нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджували до 40-50°C і додавали 3-броманілін (1екв.). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (2 об'єми). Продукт виділяли фільтруванням і промивали водою, простим ефіром або сумішшю ацетонітрил-вода (1:1).

Стадія 3: 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбонова кислота

Суспензію етил 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилату зі стадії 2 (1екв.) в суміші тетрагідрофуран-метанол (0,15М) і 1н водний розчин гідроксиду натрію (2екв.) нагрівали приблизно при 50°C протягом 20 хвилин при перемішуванні. Після охолодження суміш розбавляли водою і підкисляли 1н водним розчином HCl. Після перемішування протягом 45 хвилин осад відфільтровували, ретельно промивали водою і сушили з отриманням вказаної в заголовку кислоти у вигляді твердої речовини кремового кольору.

$^1\text{H}$  ЯМР (Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  7,65 (т, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,87 (м, 2H), 9,01 (с, 1H).

Стадія 4: N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

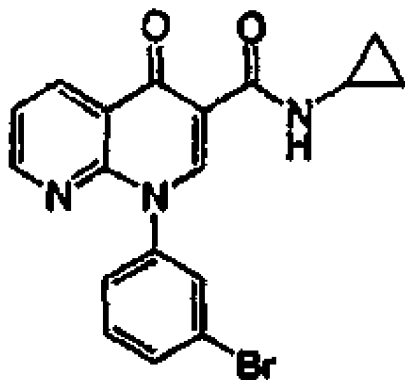
До суспензії 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбонової кислоти зі стадії 3 (1екв.) і триетиламіну (3екв.) в тетрагідрофурані (0,08М) при 0°C додавали ізобутилхлорформіат (1,8екв.). Після перемішування при 0°C протягом 2 годин додавали ізопропіламін (5екв.) і суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Потім суміш розподіляли між етилацетатом і водою, органічну фазу сушили і упарювали до отримання твердої речовини, яку перемішували в простому ефірі при кімнатній температурі протягом 3 годин і фільтрували з отриманням N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  1,25 (д, 6H), 4,17 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,73 (м, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,61 (ушир, NH).

Нафтиридинон 2 N-Циклопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

60  
65

5



10

15

Слідуючи способу отримання нафтиридинону 1, але замінюючи на стадії 4 ізопропіламін циклопропіламіном, отримували вказану в заголовку сполуку у вигляді рихлої білої твердої речовини.

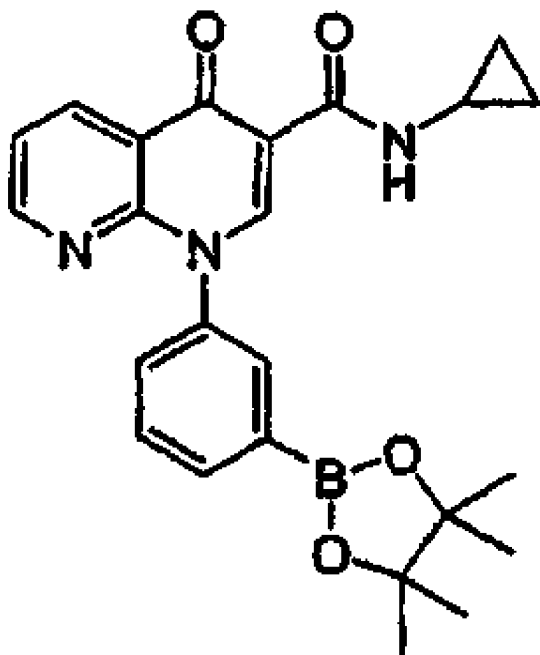
$^1\text{H}$  ЯМР (Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  0,59 (м, 2H), 0,80 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 7,59-7,68 (м, 2H), 7,72 (дд, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,72-8,81 (м, 2H), 8,89 (с, 1H), 9,70 (ушир., NN).

20

Нафтиридинон 3

N-Циклопропіл-4-оксо-1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамід

25



30

35

40

45

Суміш нафтиридинону 2 (1,0екв.), пінаколдиборану (1,5екв.), KOAc (4екв.) і PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,05екв.) в DMF (0,2M) перемішували при 70-80°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і розчином NH<sub>4</sub>Cl. Органічні екстракти промивали H<sub>2</sub>O, насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Після кристалізації з простого ефіру і флеш-хроматографії (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: EtOAc, 50:50) маточного розчину отримували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

50

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц, Ацетон- $d_6$ ): 9,78 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,79 (дд, 1H), 8,72 (дд, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,62 (дд, 1H), 2,9 (м, 1H), 1,38 (с, 12H), 0,80 (м, 2H), 0,60 (м, 2H).

Нафтиридинон 4

55

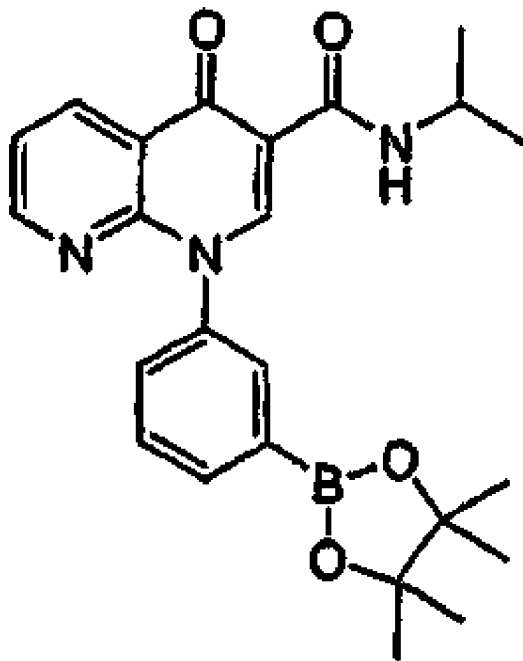
60

65

U A 8 2 2 0 8 C 2

U A 8 2 2 0 8 C 2

5



10

15

20

25

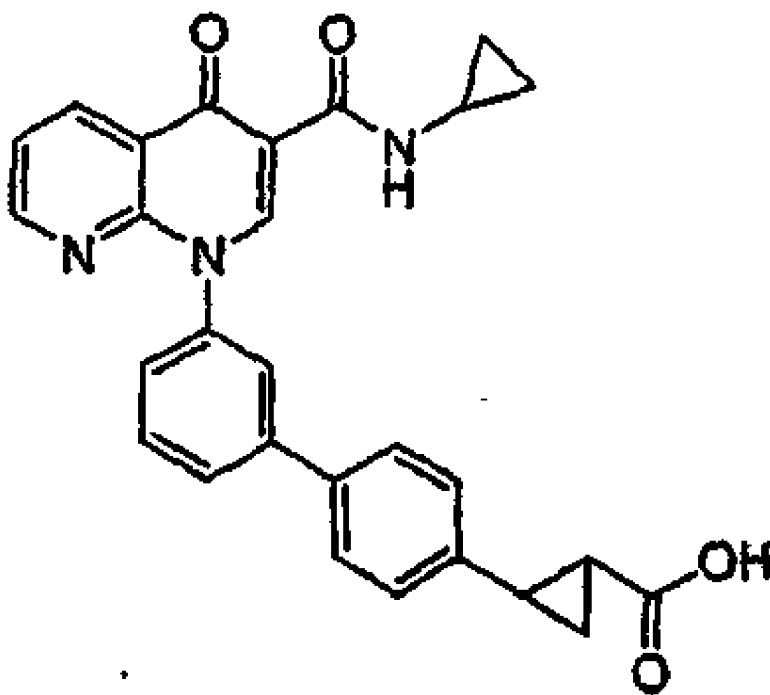
Отримували відповідно до способу, описаного для отримання нафтиридинону 3, але використовуючи нафтиридинон 1 як вихідну речовину.

Приклад 1

2-(транс)-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

30

35



40

45

50

55

Стадія 1: Етил 2-(транс)-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоксілат

До суміші етил 4-бромцінамату і Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05екв.) в метилхлориді (1М) при 0°С додавали по краплях розчин CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> в простому ефірі доти, поки за даними ЯМР реакція не завершувалася. Суміш фільтрували через шар силікагелю і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.

Стадія 2: Етил 2-(транс)-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]циклопропанкарбоксілат  
Суміш броміду зі стадії 1 (1,0екв.), пінаколдиборанового ефіру (1,4екв.), KOAc (3,5екв.) і PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,03екв.) в DMF (0,14М) перемішували при 60°С протягом 24 годин. Отриману суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc:гексаном (1:1). Органічну фазу промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія (гексан:EtOAc; 90:10) давала вказану в заголовку сполуку.

65

Стадія 3: 2-(транс)-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]циклопропанкарбонова кислота

Суміш складного ефіру зі стадії 2 і NaOH (20%, 30мл) нагрівали до 100°С протягом 1,5 годин, охолоджували

до кімнатної температури, підкисляли 10% HCl і екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарювали розчинник з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 4:

2-(транс)-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

Суміш нафтиридинону 2 (1,0екв.), кислоти зі стадії 3 (1,5екв.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5екв., 2M в H<sub>2</sub>O), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05екв.) і PPh<sub>3</sub> (0,15екв.) або PdCl<sub>2</sub>dppf (0,05екв.) в н-пропанолі-DMF (1:1, 0,1M) перемішували при 70°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили AcOH і розбавляли EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc; 60:40, 2% AcOH) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,9 (д, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,77 (дд, 1H), 8,69 (дд, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,52 (д, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,13 (д, 2H), 2,97 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,35 (м, 1H), 0,85 (м, 2H), 0,65 (м, 2H). МС (Н<sup>+</sup>): 464,2.

Оптично активні ізомери прикладу 1 можуть бути виділені окремо методом хроматографії з використанням хіральної колонки; наприклад, Chiral Pak AD, елюючи гексаном:EtOH або гексаном:iPrOH, що містить 0,2% TFA.

Альтернативно, розділення можна здійснити на проміжній сполуці (транс)-2-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоновій кислоті

(транс)-2-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонова кислота

До розчину складного ефіру зі стадії 1 в ТГФ-МеОН (4:1, 0,5M) додавали LiOH (3екв., 2M) і суміш перемішували при 50°C протягом 1 години. Органічний розчинник випарювали, водну фазу підкисляли 1n розчином HCl і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник з отриманням 2-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонової кислоти.

Оптично активні попередники отримували розділенням на хіральній колонці (Chiral Pak AD), елюючи гексаном:EtOH або гексаном:iPrOH, що містить 0,2% TFA.

Наступна альтернатива являє собою використання хіральної допоміжної сполуки, як описано нижче.

Стадія 1: (транс)-3-(4-Бромфеніл)-1-імідазол-1-ілпропенон

До розчину (транс)-3-(4-бромфеніл)акрилової кислоти (1,0екв.) в толуолі (0,2M) додавали CDI (1,5екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Отриманий залишок виділяли фільтруванням з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: (транс)-3-[3-(4-бромфеніл)-акрилоїл]-4-метил-5-фенілоксазолідин-2-он

Суміш 3-(4-бромфеніл)-1-імідазол-1-ілпропенону (1,05екв.) зі стадії 1, (4R, 5S)-(+)-4-метил-5-феніл-2-оксазолідинону (1,0екв.) або (-)-ізомеру і Et<sub>3</sub>N (1,2екв.) в CH<sub>2</sub>CN (0,2M) кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Отриману суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через шар силікагелю і концентрували. Кристалізація в гексані: Et<sub>2</sub>O давала вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: (транс)-3-[2-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоніл]-4-метил-5-фенілоксазолідин-2-он

До розчину (транс)-3-[3-(4-бромфеніл)акрилоїл]-4-метил-5-фенілоксазолідин-2-ону з Стадії 2 і Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05екв.) в ТГФ (0,2M) по порціях додавали CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> до завершення реакції. Реакцію відстежували шляхом аналізу аліквот методом ЯМР. Отриману суміш концентрували і піддавали флеш-хроматографії (гексан:EtOAc; 362) з отриманням двох окремих діастереоізомерів. Кожний діастереоізомер окремо піддавали описаним нижче процедурам з отриманням (+) і (-) енантіомерів прикладу 1.

Стадія 4: 2-(транс)-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонова кислота

До розчину аміду зі стадії 3 в ТГФ-EtOH-H<sub>2</sub>O (4:1:1, 0,1M) додавали LiOH (2,4екв., 2M) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш нейтралізували до pH7 за допомогою 1n розчину HCl, органічний розчинник випарювали і отриманий залишок розчиняли в простому ефірі. Органічну фазу промивали 1n розчином NaOH (2X). Об'єднані водні шари підкисляли і екстрагували простим ефіром (3X). Органічний екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник з отриманням (+) або (-)-(транс)-2-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

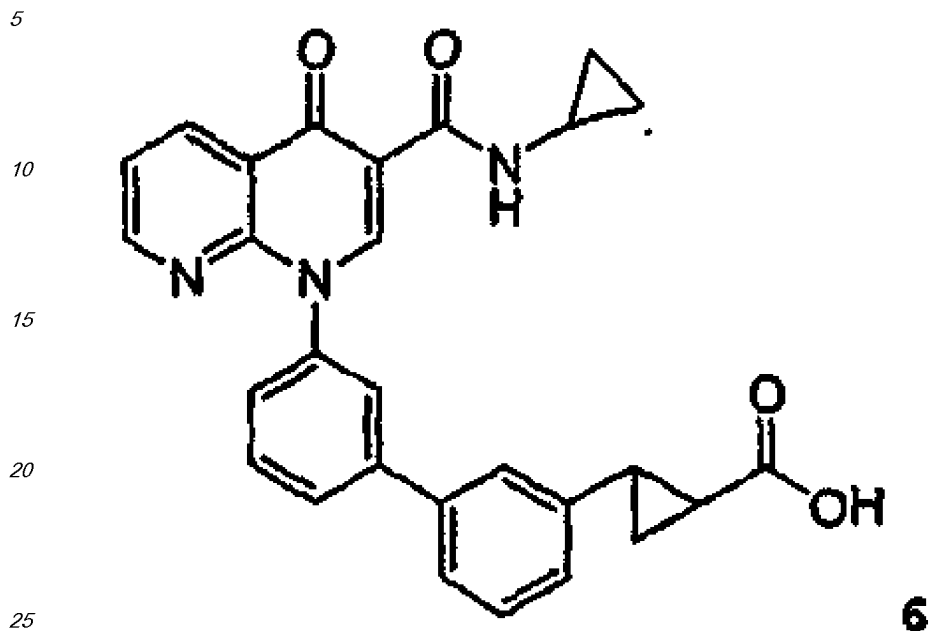
Стадія 5:

2-(транс)-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

Суміш нафтиридинону 3 (1,0екв.), 2-(транс)-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонової кислоти (1,2екв.) зі стадії 4, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5екв., 2M в H<sub>2</sub>O), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05екв.) і PPh<sub>3</sub> (0,15екв.) в н-пропанолі (0,1M) перемішували при 70°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду і екстрагували EtOAc (2x). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc; 50:50, 2% AcOH) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Ще одна альтернатива являє собою енантіоселективне циклопропанування з використанням, наприклад, комплексу біс-оксазоліновий хіральний ліганд/мідь і діазоацетату [Evans et al., J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 726] для отримання оптично активного етил 2-(транс)-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоксилату з 4-бромстиролу. Селективний гідроліз суміші цис- і транс ізомеру з використанням LiOH (1екв. з розрахунку на транс-ефір) давав 2-(транс)-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонову кислоту і етил 2-(цис)-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоксилат, який можна використати в прикладі 8.

Приклад 2  
2-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}циклопропанкарбоно  
ва кислота



30

35

Стадія 1: Метил 2-(транс)-(3-бромфеніл)циклопропанкарбоксилат. До суміші 3-бромкоричної кислоти і Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05екв.) в метиленхлориді (1М) при 0°C додавали по краплях розчин CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> в простому ефірі доти, поки за даними ЯМР реакція не завершувалася. Суміш фільтрували через шар силікагелю і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки. Стадія 2: 2-(3-бромфеніл)циклопропанкарбонова кислота. До розчину складного ефіру зі стадії 1 в ТГФ-МеОН (4:1, 0,5М) додавали LiOH (3екв., 2М) і суміш перемішували при 50°C протягом 1 години. Органічний розчинник випарювали, водну фазу підкисляли 1н розчином HCl і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник з отриманням 2-(3-бромфеніл)циклопропанкарбонової кислоти. †

35

Стадія 3:  
2-(транс)-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}циклопропанкар  
бонова кислота

40

Суміш нафтиридинону 3 (1,0екв.), кислоти зі стадії 2 (1,2екв.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5екв., 2М в H<sub>2</sub>O), PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0,05екв.) в н-пропанолі (0,1М) перемішували при 90°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили за допомогою HCl і розбавляли EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc:NH<sub>4</sub>OH; 75:25:2,5) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

45

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, Ацетон-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,61 (м, 2 H) 0,80 (м, 2H) 1,45 (м, 1H) 1,52 (м, 1H) 2,01 (м, 1H) 2,54 (м, 1H) 2,97 (дт, J=11,35, 3,47Гц, 1H) 7,25 (д, J=8,20Гц, 1H) 7,43 (т, J=7,57Гц, 1H) 7,63 (м, 4H) 7,75 (т, J=7,88Гц, 1H) 7,95 (д, J=8,20Гц, 1H) 8,04 (с, 1H) 8,75 (дд, J=4,41, 1,89Гц, 1H) 8,80 (дд, J=8,20, 1,89Гц, 1H) 8,96 (с, 1H) 9,76 (с, 1H).

50

Приклад 3  
2-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}-2-метилпропанова  
кислота

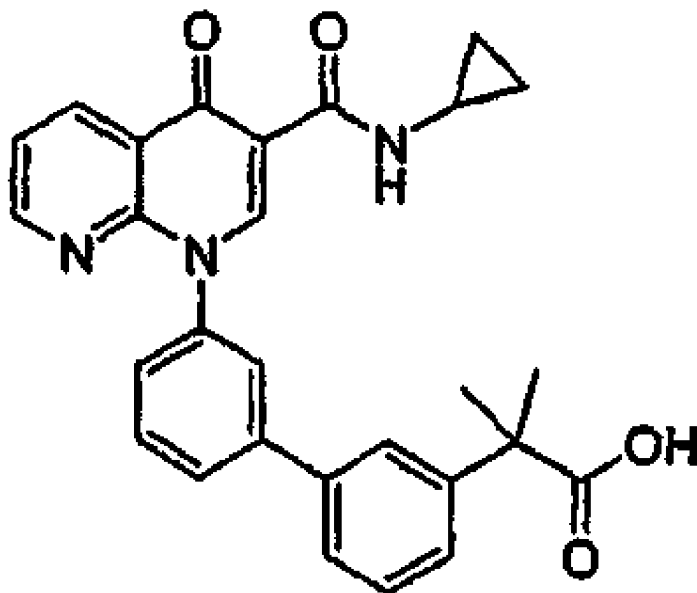
50

55

60

65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



Стадія 1: Метил 2-(3-бромфеніл)-2-метилпропаноат

До розчину LiHMDS (1М, ТГФ, 2,1екв.) в ТГФ (0,06М) додавали метил 3-бромфенілацетат (1екв.). Через 15 хвилин додавали MeI (4екв.) і реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Суміш гасили 10% розчином HCl, розбавляли EtOAc, промивали 10% розчином HCl, насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник. Флеш-хроматографія (гексан:EtOAc; 95:5) давала вказану в заголовку сполуку.

Стадія 2: 2-(3-бромфеніл) метилпропанова кислота

До розчину складного ефіру зі стадії 1 в ТГФ-MeOH (4:1, 0,5М) додавали LiOH (3екв., 2М) і суміш перемішували при 50°C протягом 1 години. Органічний розчинник випарювали, водну фазу підкисляли 1н розчином HCl і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник з отриманням вказаної кислоти.

Стадія 3:

2-{3'-[3-((Циклопропіламіно)карбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}-2-метилпропанова кислота

Суміш нафтиридинону 3 (1,0екв.), кислоти зі стадії 2 (1,5екв.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5екв., 2М в H<sub>2</sub>O) і Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> або PdCl<sub>2</sub>(dppf) або Pd(OAc)<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P) з (0,05екв.) в н-пропанолі (0,1М) перемішували при 70-90°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили за допомогою HCl і розбавляли EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH; 99:1) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, Ацетон-d<sub>6</sub>): δ 11,0 (с, OH), 9,76 (с, NH), 8,95 (с, 1H), 8,74 (дд, 1H), 8,71 (дд, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,58 (дд, 1H), 7,46 (д, 1H), 2,94 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 0,77 (м, 2H), 0,58 (м, 2H). MS+ESI Q1 (M+1) 468,3.

Приклад 4

2-{3'-[3-((Циклопропіламіно)карбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-2-метилпропанова кислота

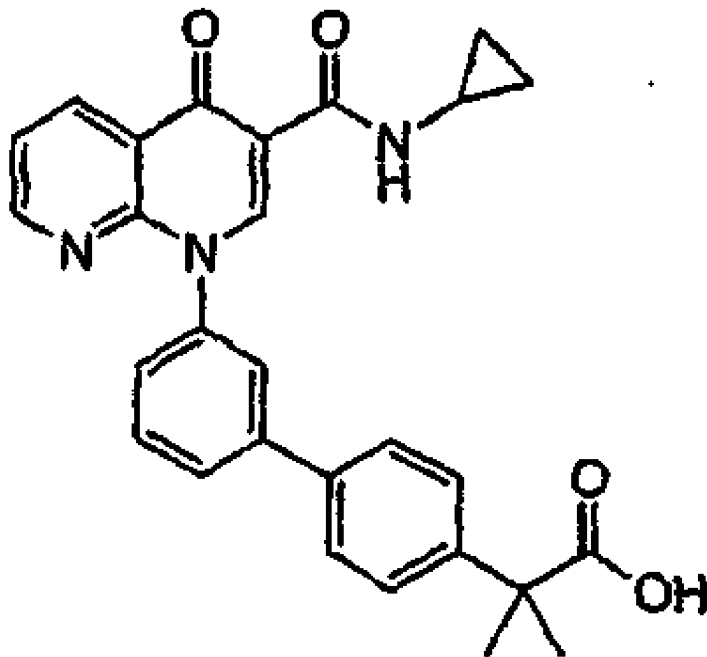
U A 8 2 2 0 8 C 2

5

10

15

20



25

Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 3, але використовуючи як вихідну речовину 4-бромфенілацетат. Флеш-хроматографія (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc, 40:60, 2% AcOH) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,75 (д, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,71 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,70 (д, 2H), 7,70-7,55 (м, 3H), 7,45 (д, 2H), 2,88 (м, 1H), 1,50 (с, 6H), 0,77 (м, 2H), 0,55 (м, 2H).

30

Приклад 5

3-{3'-[3-((циклопропіламіно)карбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-3-метилбутанова кислота

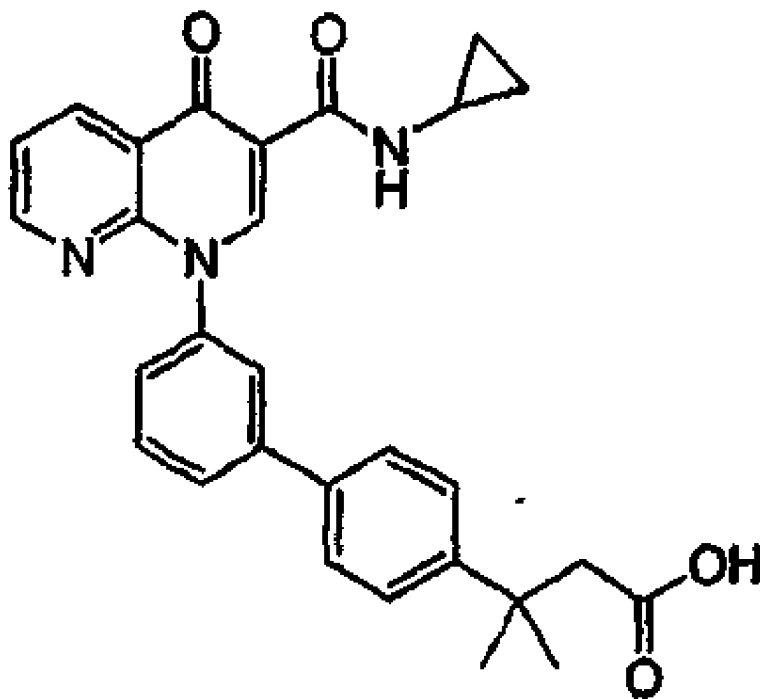
35

40

45

50

55



60

Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 3, стадія 2 і 3, але використовуючи як вихідну речовину метиловий ефір 3-(4-йодфеніл)-3-метилмасляної кислоти (отриманий відповідно до способу, описаного в [J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 370]). Флеш-хроматографія (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc, 40:60, 2% AcOH) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,75 (д, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,78 (дд, 1H), 8,72 (дд, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,66 (д, 2H), 7,57 (д, 1H), 7,49 (д, 2H), 2,88 (м, 1H), 2,60 (с, 2H), 1,40 (с, 6H), 0,76 (м, 2H), 0,55 (м, 2H).

65

Приклад 6

{3'-[3-((циклопропіламіно)карбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}(гідрокси)оцтова кислота



Суміш нітрилу (1екв.) зі стадії 1, 25% розчину NaOH (12екв.) в EtOH (0,5M) нагрівали до 100°C протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили AcOH і розбавляли простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія (гексан:EtOAc, від 90:10 до 50:50) давала вказану в заголовку сполуку.

Стадія 3:

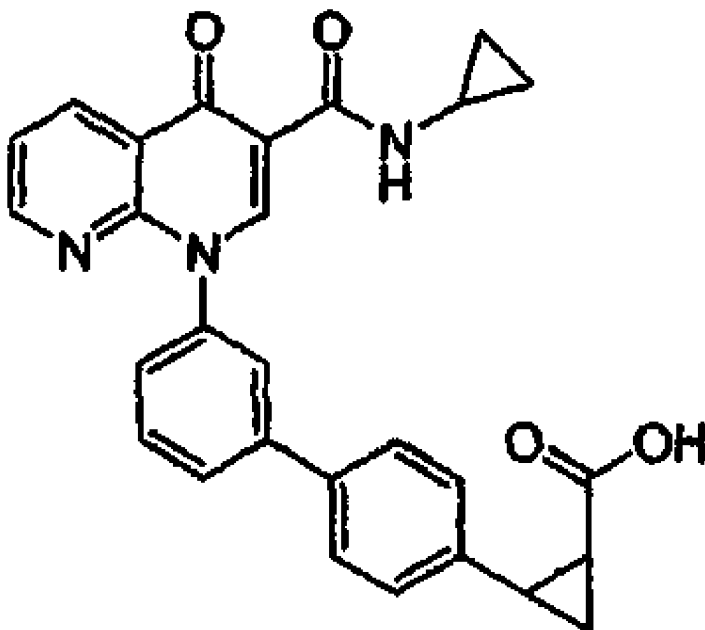
1-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 3, стадія 3, але використовуючи як вихідну речовину кислоту зі стадії 2. Флеш-хроматографія (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 98:2) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, Ацетон-d<sub>6</sub>): δ 9,92 (д, 1H), 9,77 (д, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,79 (дд, 1H), 8,74 (дд, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,76-7,72 (м, 3H), 7,65 (дд, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,52 (д, 2H), 2,98-2,94 (м, 1H), 1,60-1,58 (м, 2H), 1,25-1,22 (м, 2H), 0,82-0,78 (м, 2H), 0,62-0,59 (м, 2H).

Приклад 8

2-(цис)-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: Метил 2-(цис)-3-(4-бромфеніл)проп-2-еноат

До розчину біс(трифторетил)(метоксикарбонілметил)фосфонату і 18-краун-6 (5екв.) в ТГФ (0,05M) при -78°C додавали KHMDS (1екв., 0,5M, толуол), а потім 4-бромбензальдегід (1екв.). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 години, гасили насиченим розчином хлориду амонію і розбавляли простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія (гексан:EtOAc, від 9:1 до 7:3) давала вказану в заголовку сполуку.

Стадія 2: Метил 2-(цис)-3-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоксилат

Суміш складного ефіру зі стадії 1 і Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05екв.) в метиленхлориді (1M) при 0°C додавали по краплях, розчин CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> в простому ефірі доти, поки за даними ЯМР аналізу реакція не завершувалася. Флеш-хроматографія (гексан:EtOAc, від 100:0 до 90:10) давала вказану в заголовку сполуку.

Стадія 3: Метил

2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбоксилат

Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 3, стадія 3, але використовуючи як вихідну речовину складний ефір з прикладу 8, стадія 2. Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан:EtOAc, 60:40) з подальшим інтенсивним перемішуванням залишку в гексані/ефірі і виділенням шляхом фільтрування з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4:

2-(цис)-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

До розчину складного ефіру в ТГФ-EtOH (1:1, 0,05M) додавали LiOH (5екв., 2M) і суміш перемішували при 60°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, екстрагували простим ефіром. Водну фазу підкисляли 1N розчином HCl і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник. Залишок інтенсивно перемішували в суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан/ацетон і виділяли фільтруванням з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,88 (ушир, с, 1H), 9,75 (д, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,79 (дд, 1H), 8,74 (дд,

1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,87 (д, 1Н), 7,63-7,70 (м, 4Н), 7,59 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 2,89-2,93 (м, 1Н), 2,62 (дд, 1Н), 2,04-2,09 (м, 1Н), 1,31-1,35 (м, 1Н), 0,77-0,87 (м, 2Н), 0,56-0,59 (м, 2Н).

Оптично активні діастереоізомери прикладу 8 можна виділити окремо методом хроматографії з використанням хіральної колонки; наприклад, Chiral Pak AD, елюючи гексаном:ЕтОН або гексаном:іPrОН, що містить 0,2% TFA.

Альтернативно, оптично активна проміжна сполука може бути отримана, як описано нижче.

(цис)-2-(4-Бромфеніл)циклопропанкарбонова кислота

До розчину складного ефіру зі стадії 2 в ТГФ-МеОН (4:1, 0,05М) додавали LiOH (3екв., 2М) і суміш перемішували при 50°C протягом 4 годин. Органічний розчинник випарювали, водний шар підкисляли 1Н розчином HCl і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили і упарювали з отриманням 2-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонової кислоти. Оптично активні проміжні сполуки отримували розділенням на хіральній колонці (Chiral Pak AD) з використанням гексану:ЕтОН (90:10 з 0,2% TFA).

Інша альтернатива являє собою використання хіральної допоміжної сполуки, як описано нижче.

Стадія 1: (цис)-1-[[2-(4-Бромфеніл)циклопропіл]карбоніл]-1Н-імідазол

До розчину (цис)-2-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонової кислоти (1,0екв.) в толуолі (0,2М) додавали CDI (1,5екв.). Суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин. Розчинник випарювали і залишок інтенсивно перемішували в суміші гексан/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, фільтрували і фільтрат упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: (цис)-3-[[2-(4-Бромфеніл)циклопропіл]карбоніл]-4-метил-5-феніл-1,3-оксазолідин-2-он

Суміш (цис)-1-[[2-(4-бромфеніл)циклопропіл]карбоніл]-1Н-імідазолу (1екв.) зі стадії 1, (4R, 5S)-(+)-4-метил-5-феніл-2-оксазолідину (1,2екв.) або (-)-ізомеру і DBU (що додається при 0°C, 1,2екв.) в CH<sub>3</sub>CN (0,2М) перемішували при 0°C протягом 4 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали флеш-хроматографією (гексан:ЕтОAc, від 100:0 до 80:20) з отриманням кожного діастереоізомеру.

Стадія 3: (цис)-2-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонова кислота

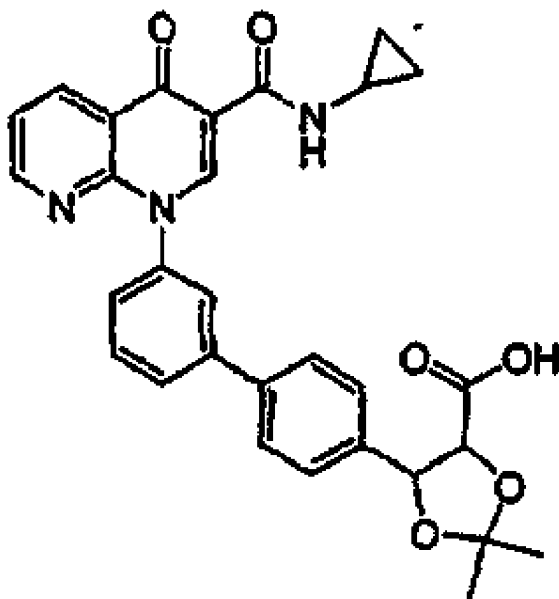
До розчину аміду (або (+), або (-) ізомер) зі стадії 2, описаної вище) в ТГФ-Н<sub>2</sub>O (4:1, 0,5М) при 0°C додавали LiOH (1,6екв., 2М) і H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35%, 4екв.). Суміш перемішували при 0°C протягом 4 годин. Органічний розчинник випарювали і суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, водну фазу підкисляли 1Н розчином HCl і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили і розчинник випарювали з отриманням або (+), або (-) оптично активної (цис)-2-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонової кислоти.

Ще одна альтернатива являє собою енантіоселективне циклопропанування з використанням, наприклад, комплексу біс-оксазоліновий хіральний ліганд/мідь і діазоацетату [Evans et al., J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 726] для отримання оптично активного етил 2-(цис)-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоксилату з 4-бромстиролу.

Селективний гідроліз суміші цис і транс ізомеру з використанням LiOH (1екв. з розрахунку на транс-ізомер) давав 2-(транс)-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонову кислоту (що використовується в Прикладі 1) і бажаний етил-2-(цис)-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоксилат.

Приклад 9

5-{3'-[3-[[Циклопропіламіно]карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл]-2,2-диметил-1,3-дioxolan-4-карбонова кислота



Стадія 1: Етил 3-(4-бромфеніл)-2,3-дигідроксипропаноат

Слідували методиці, описаній в [J. Org. Chem., 1992, 57, 2768], з використанням етил-4-бромцинамату як вихідної речовини. Залишок очищали флеш-хроматографією (гексан:ЕтОAc, 50:50) з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 2: Етил 5-(4-бромфеніл)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбоксилат

Розчин діолу зі стадії 1(1екв.) в ацетоні (0,2М), диметоксипропану (8екв.) і pTsOH (0,05екв.) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник випарювали, залишок розчиняли в EtOAc і промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія (гексан:EtOAc, від 95:5 до 85:15) давала вказану в заголовку сполуку.

Стадія 3: Етил

5-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбоксилат

Суміш нафтиридинону 3 (1,0екв.), складного ефіру зі стадії 2 (1,2екв.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5екв., 2М в H<sub>2</sub>O) і Pd(OAc)<sub>2</sub> (Ph<sub>3</sub>P) з (0,05екв.) в DMF-H<sub>2</sub>O (0,3М) перемішували при 80°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і фільтрували через целіт (промивали EtOAc). Органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія (гексан:EtOAc, 30:70) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4:

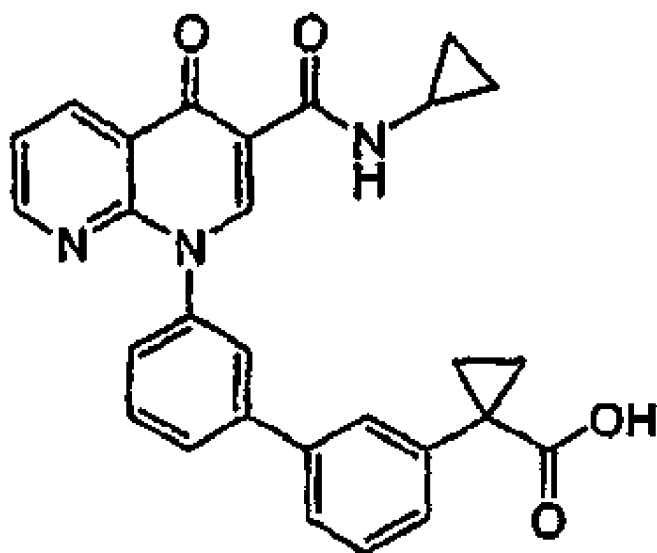
5-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбонова кислота

До розчину складного ефіру зі стадії 3 в ТГФ-МеОН (1:1, 0,05М) додавали LiOH (3екв., 2М) і суміш перемішували при 50°C протягом 15 хвилин. Органічний розчинник випарювали, водну фазу підкисляли 1Н розчином HCl і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Об'єднаний органічний екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник, залишок розтирали в порошок в суміші гексан/простий ефір і виділяли фільтруванням з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, ацетон-4): δ 11,4 (ушир, с, 1Н), 9,76 (д, 1Н), 8,97 (с, 1Н), 8,79 (дд, 1Н), 8,75 (дд, 1Н), 8,02 (т, 1Н), 7,94 (д, 1Н), 7,83 (д, 2Н), 7,76 (т, 1Н), 7,6 ПРО-7,68 (м, 4Н), 5,27 (д, 1Н), 4,40 (д, 1Н), 2,95-2,99 (м, 1Н), 1,58 (с, 3Н), 1,53 (с, 3Н), 0,79-0,82 (м, 2Н), 0,59-0,63 (м, 2Н).

Приклад 10

1-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}-циклопропанкарбон ова кислота

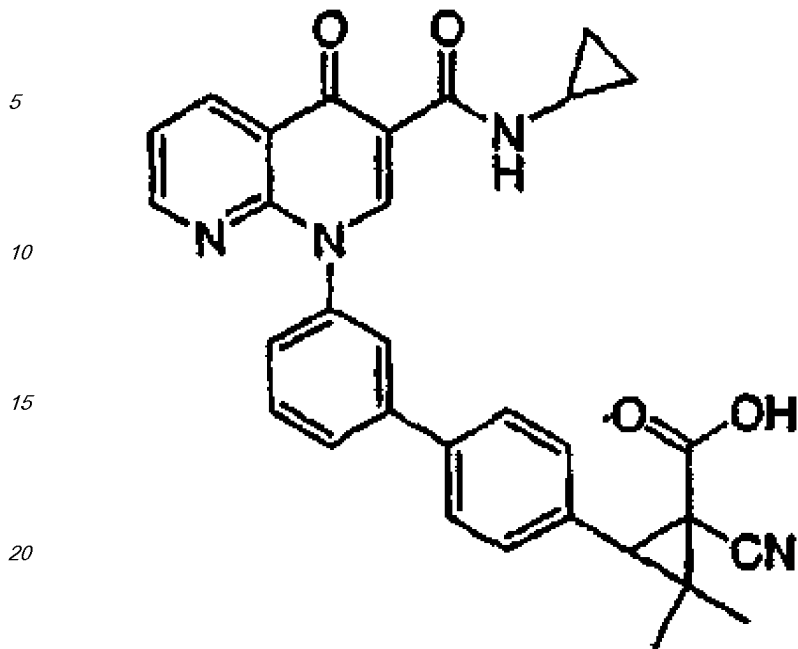


Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 7, але використовуючи як вихідну речовину 3-бромфенілацетонітрил. Залишок очищали флеш-хроматографією (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 96:4), розтирали в порошок в гексані/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і потім виділяли шляхом фільтрування з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,88 (д, 1Н), 9,06 (с, 1Н), 8,79 (дд, 1Н), 8,69 (дд, 1Н), 7,70 (д, 1Н), 7,60-7,52 (м, 3Н), 7,49 (д, 1Н), 7,44 (дд, 1Н), 7,39-7,30 (м, 3Н), 2,95 (м, 1Н), 1,65 (м, 2Н), 1,25 (м, 2Н), 0,82 (м, 2Н), 0,65 (м, 2Н).

Приклад 11

1-Ціано-3-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-2,2-диметилциклопропанкарбон ова кислота



25 Стадія 1: трет-бутил (2E)-3-(4-бромфеніл)-2-ціанопрор-2-еноат  
Суміш 4-бромбензальдегіду (1екв.), трет-бутилціаноацетату (1екв.) і NH<sub>4</sub>OAc (1екв.) в бензолі (1M) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 годин, видаляючи при цьому воду за допомогою пастки Діна-Старка. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли гексаном і розтирали в порошок. Вказану в заголовку сполуку виділяли після фільтрування у вигляді білої твердої речовини.

30 Стадія 2: трет-Бутил 3-(4-бромфеніл)-1-ціано-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат  
Слідуючи методиці, описаній в Tetrahedron Lett. 1985, 1923, суміш 2-нітропропану (1екв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1екв.) і складного ефіру зі стадії 1 (1екв.) в EtOH (1,2M) перемішували при 100°C в закритому бутлі протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc, промивали розчином NH<sub>4</sub>Cl, насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія (гексан:EtOAc, 95:5) давала вказану в заголовку сполуку у вигляді масла.

35 Стадія 3: трет-Бутил  
1-ціано-3-{3'-[3-(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 7, стадія 3, але використовуючи як вихідну речовину складний ефір зі стадії 2. Залишок очищали флеш-хроматографією (гексан:EtOAc, від 60:40 до 30:70).

40 Стадія 4:  
1-Ціано-3-{3'-[3-(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-2,2-диметилциклопропанкарбонова кислота

45 Складний ефір зі стадії 3 (1екв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-TFA-DMS (3:2:1, 0,02M) перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Леткі речовини випарювали, залишок розтирали з ефіром і потім виділяли фільтруванням з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

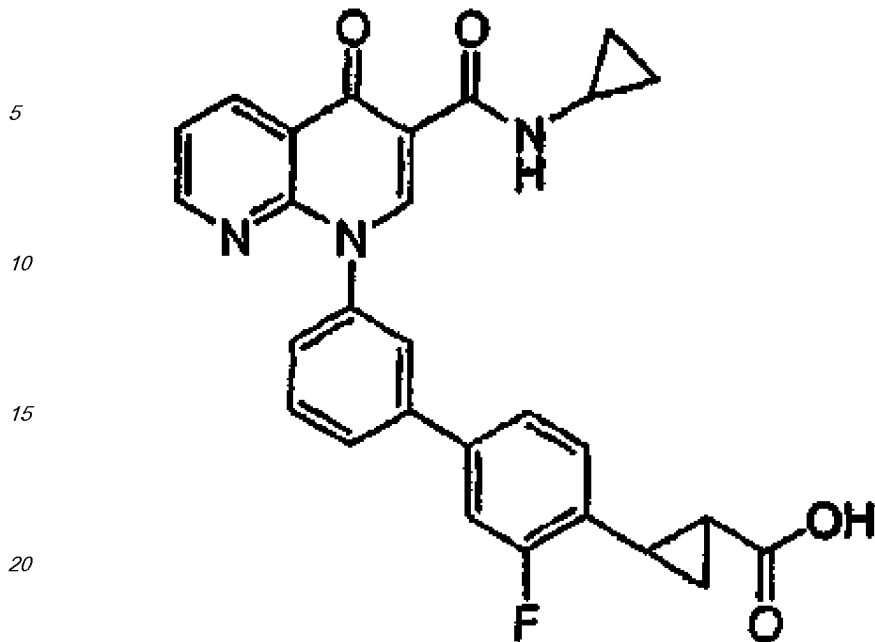
<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, Ацетон-d<sub>6</sub>): δ 9,73 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,77 (дд, 1H), 8,72 (дд, 1H), 8,01 (т, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,81 (д, 2H), 7,73 (т, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,51 (д, 2H), 2,93 (м, 1H), 2,9 (ушир, с, OH), 1,52 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 0,78 (м, 2H), 0,58 (м, 2H).

50 Приклад 12  
2-{3'-[3-(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-3-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

55

60

65



25 Стадія 1: Метил 2-(4-бром-2-фторфеніл)циклопропанкарбоксилат  
 До суміші 4-бром-2-фторкоричної кислота і Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05екв.) в метиленхлориді (1М) при 0°C додавали по краплях розчин CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> в простому ефірі доти, поки за даними ЯМР реакція не завершувалася. Залишок очищали флеш-хроматографією (гексан:EtOAc, від 100:0 до 70:30).

30 Стадія 2: Метил 2-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-3-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарб оксилат

35 Суміш нафтиридинону 3 (1,0екв.), складного ефіру зі стадії 1 (1,3екв.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5екв., 2М в Н<sub>2</sub>О), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05екв.) і PPh<sub>3</sub> (0,15екв.) або PdCl<sub>2</sub> dppf (0,05екв.) в н-пропанолі (0,1М) перемішували при 60-80°C протягом 1-3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду і екстрагували EtOAc (2x). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc; 90:10) давала вказану в заголовку сполуку.

40 Стадія 3: 2-(транс)-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-3-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота

До розчину складного ефіру зі стадії 2 в ТГФ-МеОН (2:1, 0,2М) додавали LiOH (5екв., 2М) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Органічний розчинник випарювали, водну фазу підкисляли АсОН і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник. Залишок розтирали в порошок в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ефірі і потім виділяли фільтруванням з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

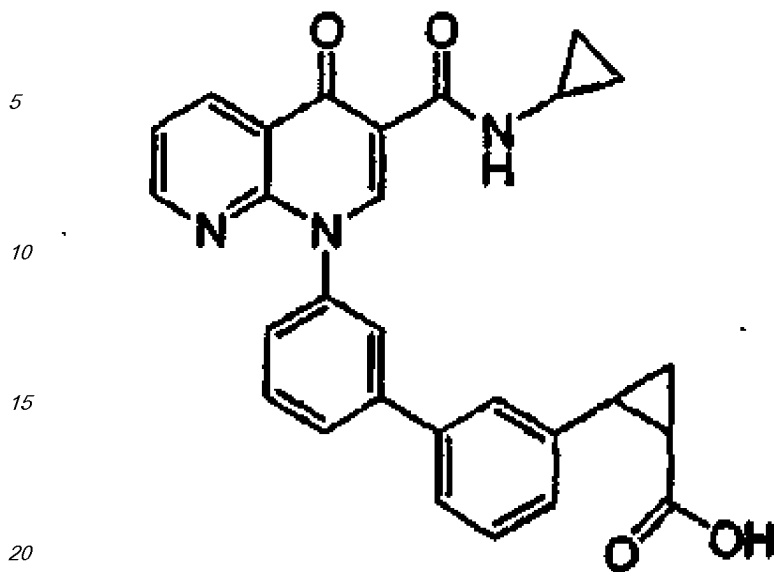
45 <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,85 (д, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,80 (дд, 1H), 8,70 (дд, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,01 (т, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,40 (м, 1H), 0,84 (м, 2H), 0,66 (м, 2H).

50 Оптично активну (+) або (-)-(транс)-2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-3-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту можна отримати, використовуючи оптично активний (+) або (-)-(транс)-метил 2-(4-бром-2-фторфеніл)циклопропанкарбоксилат, отриманий відповідно до способу, описаного в прикладі 29, стадії 5-8.

55 Приклад 13  
 (цис)-2-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}циклопропанкарбонова кислота

60

65



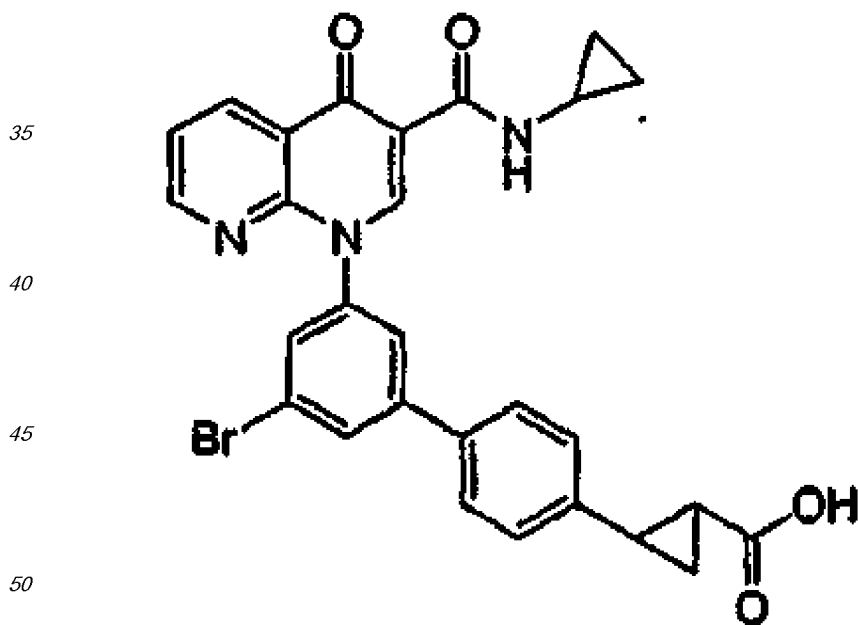
Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 8, але використовуючи 3-бромбензальдегід як вихідну речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, Ацетон-d<sub>6</sub>): δ 9,78 (ушир, с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,79 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,75 (т, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,59-7,65 (м, 3H), 7,34-7,40 (м, 2H), 2,69 (дд, 1H), 2,12-2,15 (м, 1H), 1,67 (дд, 1H), 1,35-1,39 (м, 1H), 0,79-0,83 (м, 2H), 0,61 (ушир, с, 2H).

Приклад 14

2-{3'-Бром-5'-[3-((циклопропіламіно)карбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

30



Стадія 1: N-Ціюіпропіл-1-(3,5-дібромфеніл)-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамід

Отримували відповідно до способу, описаного для отримання нафтиридинону 2, але використовуючи 3,5-діброманілін як вихідну речовину.

Стадія 2: Етил 2-[4-(триметилстанніл)феніл]циклопропанкарбоксилат

Суміш етил 2-(транс)-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоксилату з прикладу 1, стадія 1, гексаметилдіолова (3,5екв.) в 1,4-діоксані (0,2М) перемішували при 60°C протягом 18 годин, розчинник випарювали і залишок очищали флеш-хроматографією (гексан:ЕтОАс; 95:5) з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 3: Етил

2-{3'-бром-5'-[3-((циклопропіламіно)карбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбоксилат

Суміш складного ефіру зі стадії 2 (1,7екв.), дибром сполуки зі стадії 1 (1екв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,05екв.) і трифеніларсину (0,25екв.) в DMF (0,05М) нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли ЕтОАс і водою, органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник. Залишок очищали флеш-хроматографією (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, від 99:1 до 90:10) з

отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія

4:

2-(транс)-{3'-Бром-5'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

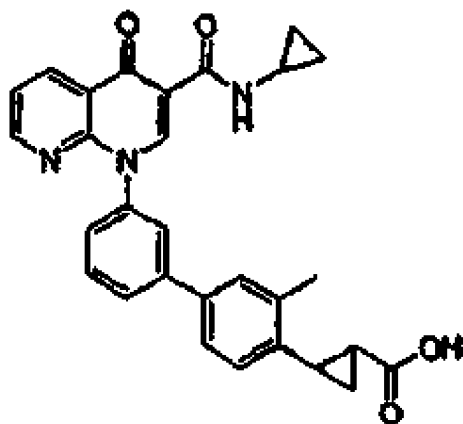
До розчину складного ефіру зі стадії 3 в ТГФ-МеОН-Н<sub>2</sub>О (2:1:0,5, 0,1М) додавали LiOH (5екв., 2М) і суміш перемішували при 50°С протягом 4 годин. Органічний розчинник випарювали, водну фазу підкисляли АсОН і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник. Залишок очищали флеш-хроматографією (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, від 99:1 до 90:10) з

<sup>1</sup>Н ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,71 (д, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,80 (дд, 1Н), 8,72 (дд, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,71 (д, 2Н), 7,65 (дд, 1Н), 7,29 (д, 2Н), 2,91-2,89 (м, 1Н), 2,46-2,43 (м, 1Н), 1,88-1,85 (м, 1Н), 1,47-1,45 (м, 1Н), 1,43-1,38 (м, 1Н), 0,81-0,77 (м, 2Н), 0,57-0,56 (м, 2Н).

Оптично активні попередники отримували розділенням на хіральній колонці (Chiral Pak AD), елюючи гексаном:EtOH (35:65), який містить 0,2% TFA.

Приклад 15

2-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-3-метил-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: Етил (2Е)-3-(4-бром-2-метилфеніл)проп-2-еноат

До розчину 4-бром-2-метилбензальдегіду (1екв.) і триетилфосфоноацетату (1,1екв.) в ТГФ (0,3М) при кімнатній температурі додавали по краплях трет-бутоксид калію (1,1екв., 1М, ТГФ). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, гасили 10% розчином HCl, розбавляли простим ефіром, промивали розчином NaHCO<sub>3</sub>, насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія (гексан:EtOAc, від 90:10 до 70:30) давала вказану в заголовку сполуку.

Стадія

2:

2-(транс)-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-3-метил-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

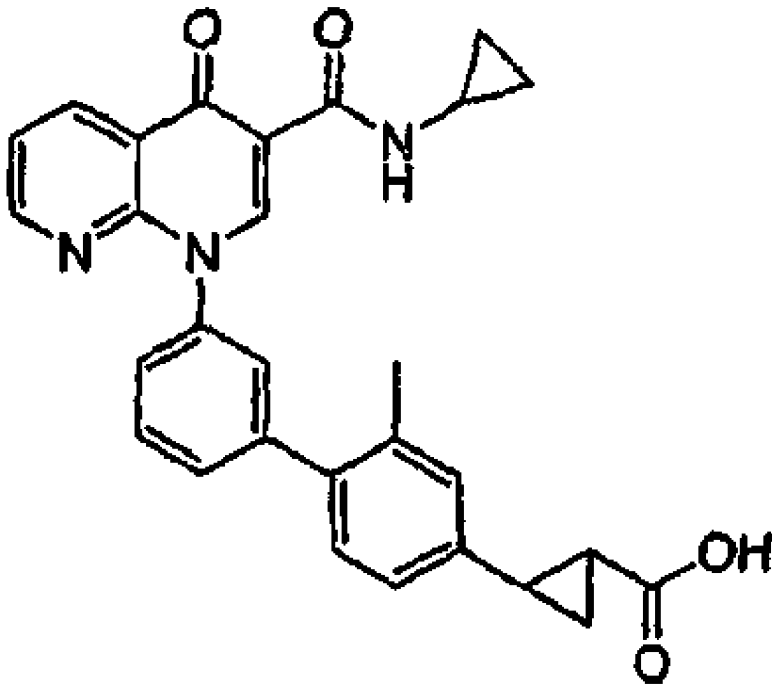
Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 12, але використовуючи як вихідну речовину складний ефір зі стадії 1.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,82 (д, 1Н), 9,10 (с, 1Н), 8,80 (дд, 1Н), 8,70 (дд, 1Н), 7,60 (м, ЇЙ), 7,48 (м, 2Н), 7,40 (м, 2Н), 7,22 (д, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 6,97 (м, 1Н), 2,98 (м, 1Н), 2,55 (м, 1Н), 2,30 (с, 3Н), 1,95 (м, 1Н), 1,65 (м, 1Н), 1,40 (м, 1Н), 0,85 (м, 2Н), 0,65 (м, 2Н).

Приклад 16

2-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-2-метил-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

5



10

15

20

25

Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 15, але використовуючи 4-бром-3-метилбензальдегід як вихідну речовину.

30

Отримували вказану в заголовку сполуку 2-(транс)-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-2-метил-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту.

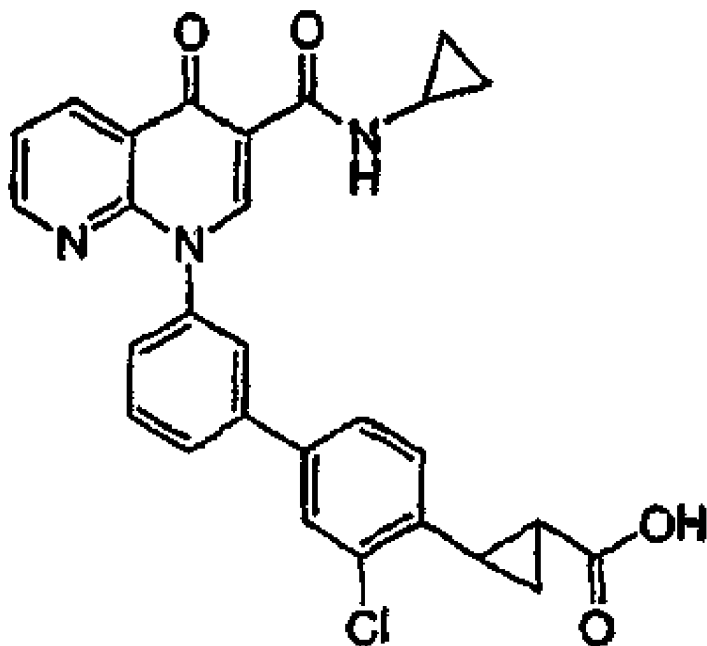
$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,88 (с, 1Н), 9,10 (с, 1Н), 8,80 (д, 1Н), 8,70 (д, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 7,60 (м, 2Н), 7,45 (дд, 1Н), 7,40 (м, 3Н), 7,05 (д, 1Н), 2,98 (м, 1Н), 2,55 (м, 1Н), 2,45 (с, 3Н), 1,78 (м, 1Н), 1,60 (м, 1Н), 1,40 (м, 1Н), 0,85 (м, 2Н), 0,75 (м, 2Н).

Приклад 17

35

2-{3'-3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

40



45

50

55

60

Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 15, але використовуючи 4-бром-2-хлорбензальдегід як вихідну речовину.

65

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,88 (с, 1Н), 9,10 (с, 1Н), 8,80 (д, 1Н), 8,70 (д, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 7,65 (м, 3Н), 7,45 (м, 3Н), 7,05 (д, 1Н), 2,95 (м, 1Н), 2,70 (м, 1Н), 1,80 (м, 1Н), 1,65 (м, 1Н), 1,35 (м, 1Н), 0,85 (м, 2Н), 0,65 (м, 2Н).

Отримували

вказану

в

заголовку

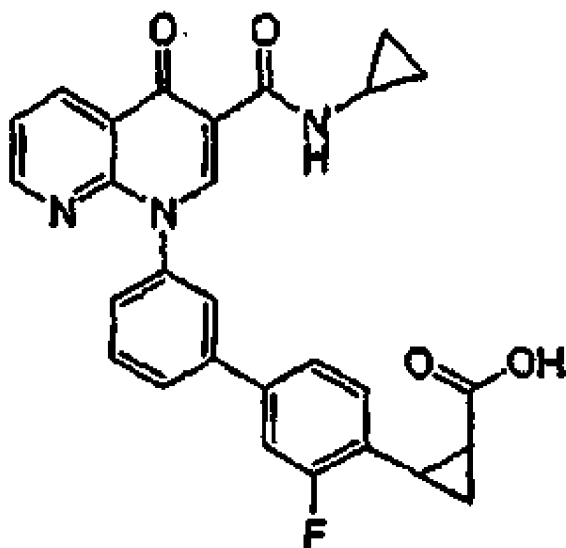
сполуку

-

2-(транс)-{3-хлор-3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту.

Приклад 18

2-(цис)-{3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-3-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

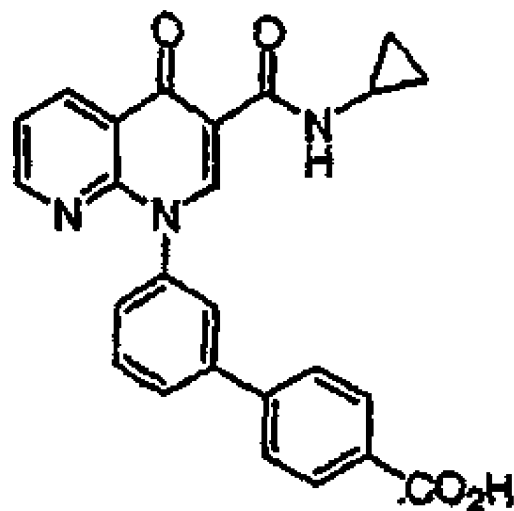


Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 8, але використовуючи 4-бром-2-фторбензальдегід як вихідну речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  11,91 (ушир, с, 1Н), 9,75 (д, 1Н), 8,83 (с, 1Н), 8,79 (дд, 1Н), 8,74 (дд, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,93 (д, 1Н), 7,70 (т, 1Н), 7,62-7,66 (м, 2Н), 7,57 (д, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,36 (т, 1Н), 2,88-2,94 (м, 1Н), 2,55 (кв, 1Н), 2,08-2,13 (м, 1Н), 1,53 (дд, 1Н), 1,36-1,40 (м, 1Н), 0,77-0,81 (м, 2Н), 0,56-0,59 (м, 2Н).

Приклад 19

3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонова кислота



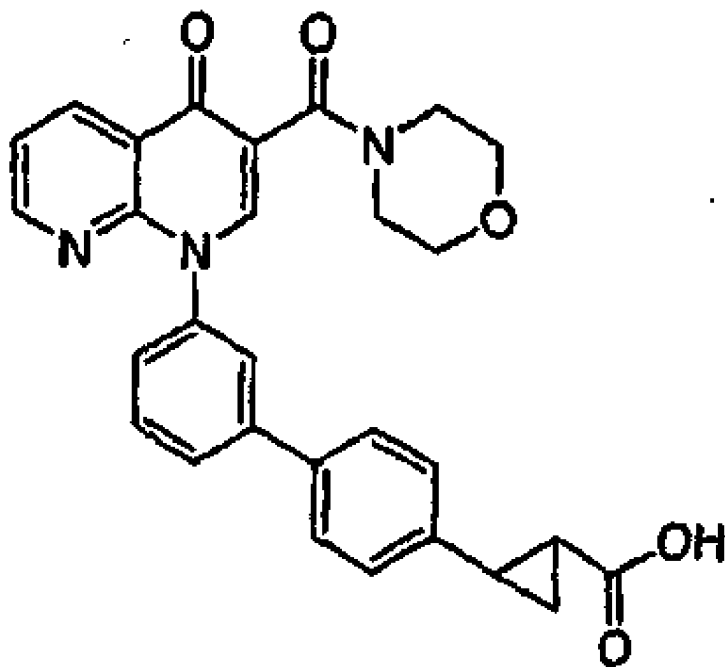
Стадія 1: Етил 3-3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбоксилат  
Суміш нафтиридинону 3 (1екв.), етил 4-бромбензоату (3екв.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,5екв., 2М в  $\text{H}_2\text{O}$ ),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,15екв.) в н-пропанолі-DMF (1:1, 0,1М) перемішували при 80°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили насиченим сольовим розчином і розбавляли EtOAc. Органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Залишок розтирали в порошок в простому ефірі/EtOAc і потім виділяли фільтруванням з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: 3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонова кислота  
До розчину складного ефіру зі стадії 2 в ТТФ-MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2:2:0,5, 0,2М) додавали LiOH (5екв., 2М) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Органічний розчинник випарювали, водну фазу підкисляли 1н розчином HCl і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник. Флеш-хроматографія ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, 80:20 з  $\text{NH}_3$ ) давала вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,2 (с, OH), 9,75 (с, NH), 8,77 (дд, 1H), 8,73 (дд, 1H), 8,13 (д, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,91 (д, 2H), 7,77 (т, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,60 (дд, 1H), 2,94 (м, 1H), 0,78 (м, 2H), 0,57 (м, 2H). MS+ESI Q1 (M+1) 426,2.

Приклад 20

2-{3'-[3-[(Морфолін-4-ілкарбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)]-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: 1-(3-Бромфеніл)-3-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,8-нафтиридин-1(4H)-він

До розчину кислоти прикладу отримання нафтиридинону 1, стадія 3 (1екв.), в ТГФ (0,1M) додавали оксалілхлорид (1,5екв.) і 2 краплі DMF. Суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури і переносили в розчин морфоліну (Зекв., депротонований за допомогою NaN в ТГФ при 0°C). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, гасили розчином NH<sub>4</sub>Cl і розбавляли EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник. Залишок розтирали в порошок в простому ефірі/EtOAc і потім виділяли фільтруванням з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 2: Етил 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл] циклопропанкарбоксилат

Отримували відповідно до методики, описаної для отримання нафтиридинону 3, але використовуючи як вихідну речовину етил 2-(транс)-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоксилат з прикладу 1, стадія 1.

Стадія 3: Етил 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл] циклопропанкарбонова кислота

До розчину складного ефіру зі стадії 2 в ТГФ-H<sub>2</sub>O (0,2M) додавали LiOH (Зекв., 2M) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Органічний розчинник випарювали, водну фазу підкисляли 1н розчином HCl і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник з отриманням вказаної в заголовку карбонової кислоти.

Стадія 4:

2-(транс)-{3'-[3-[(Морфолін-4-ілкарбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)]-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбон ова кислота

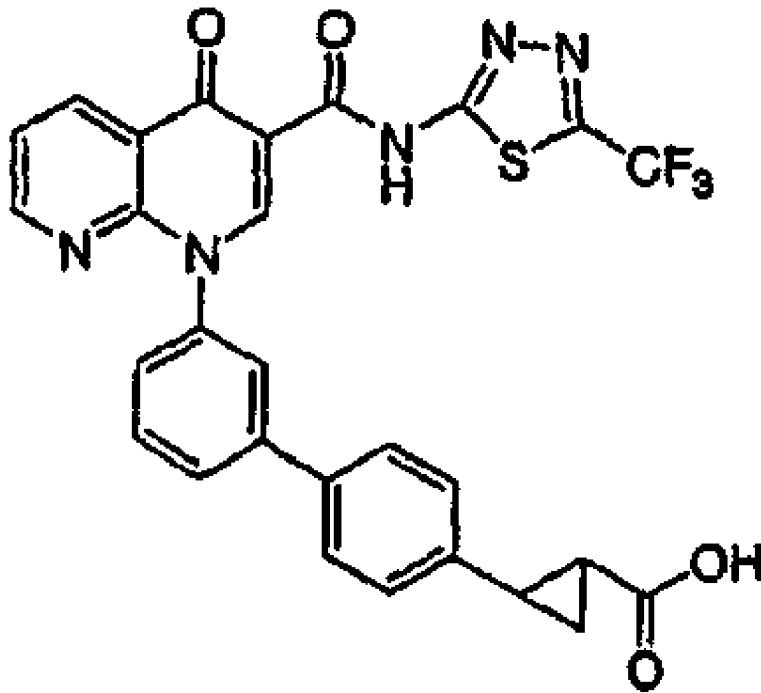
Суміш кислоти зі стадії 2 (1екв.), аміду зі стадії 1 (1екв.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5екв.; 2M в H<sub>2</sub>O), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,15екв.) в н-пропанолі-DMF (1:1, 0,1M) перемішували при 80°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили насиченим сольовим розчином, і розбавляли EtOAc. Органічний екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (CHCl<sub>3</sub>:ТГФ, 50:50), розтирали в порошок в простому ефірі/ацетоні і потім виділяли фільтруванням з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,5 (с, NH), 8,80 (дд, 1H), 8,71 (дд, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,45 (м, 2H), 7,17 (д, 2H), 3,83 (ушир, с, 6H), 3,53 (ушир, с, 2H), 2,59 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,38 (м, 1H). MS+ESI Q1(M+1) 496,1.

Приклад 21

2-{3'-[4-оксо-3-({[5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]аміно}карбоніл)-1,8-нафтиридин-1(4H)]-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



Стадія 1:

1-(3-Бромфеніл)-4-оксо-N-[5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамід

До розчину кислоти прикладу отримання нафтиридину 1, стадія 3 (1екв.) в DMF (0,1M) додавали НАТУ (4екв.), діізопропілетиламін (8екв.), а потім 5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-амін (4екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин і потім нагрівали до 80 °С протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою. Залишок потім виділяли фільтруванням, промивали простим ефіром, розтирали в порошок в ацетоні з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 2:

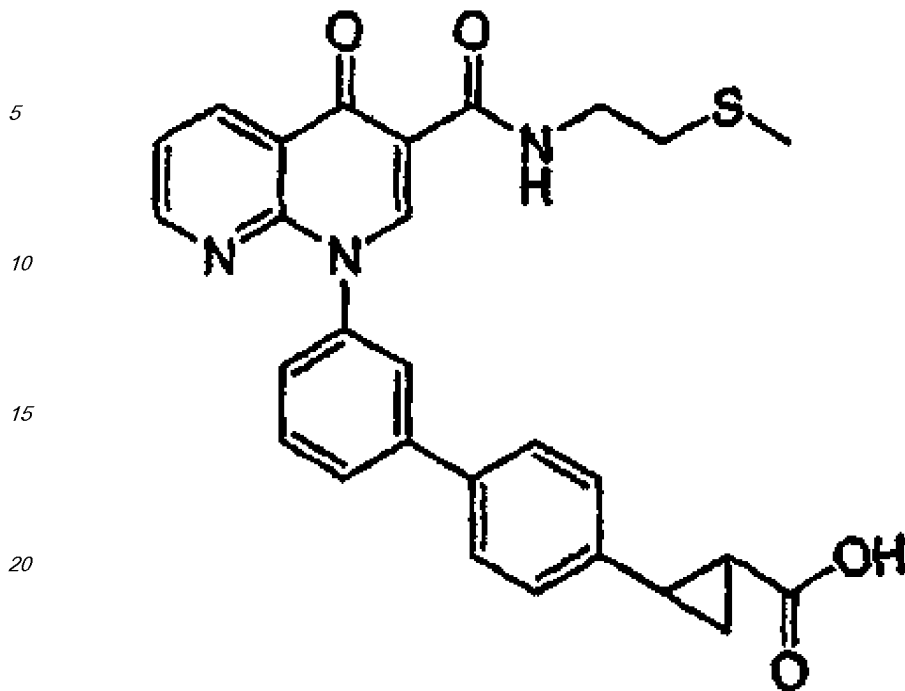
2-(транс)-{3'-[4-оксо-3-({5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл}аміно)карбоніл]-1,8-нафтиридин-1(4Н)]-іл}-1,1'-біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота

Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 20, стадії 2, 3 і 4, але використовуючи амід зі стадії 1 як вихідну речовину. Очищали за допомогою Флеш-хроматографії (CHCl<sub>3</sub>:MeOH, 80:20 з NH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 13,8 (с, OH), 9,95 (с, NH), 9,10 (с, 1H), 8,83 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,71 (д, 2H), 7,69 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,28 (д, 2H), 2,43 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,38 (м, 1H). MS+ESI Q1 (M+1) 578,2.

Приклад 22

2-{3'-[3-({2-(Метилтіо)етил}аміно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)]-іл}-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота



25 Стадія 1: 1-(3-Бромфеніл)-N-[2-(метилтіо)етил]-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамід  
Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 21, стадія 1, але використовуючи як вихідну речовину 2-(метилтіо)етанамід.

30 Стадія 2: Етил  
2-{3'-[3-({[2-(метилтіо)етил]аміно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)]-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл} циклопропанкарбоксилат

35 Суміш аміду зі стадії 1 (1екв.), етил 2-(транс)-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоксилату з прикладу 1 стадія 1 (1екв.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5екв.; 2M в H<sub>2</sub>O), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05екв.) в n-пропанолі (0,1M) перемішували при 80°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили насиченим сольовим розчином, і розбавляли EtOAc. Органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок розтирали в порошок в простому ефірі/MeOH, виділяли фільтруванням і промивали простим ефіром з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

40 Стадія 3:  
2-(транс)-{3'-[3-({[2-(Метилтіо)етил]аміно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)]-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

До розчину складного ефіру зі стадії 2 в ТГФ-MeOH-H<sub>2</sub>O (2:1:0,5, 0,1M) додавали LiOH (5екв., 2M) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Органічний розчинник випарювали, водну фазу підкисляли 1n розчином HCl і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник. Залишок розтирали в порошок з простим ефіром/MeOH і потім виділяли фільтруванням з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (500MGц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,21 (с, OH), 9,16 (с, NH), 8,89 (дд, 1H), 8,76 (дд, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,53 (д, 2H), 7,51 (дд, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,20 (д, 2H), 3,76 (тд, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,60 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,96 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,42 (м, 1H). MS+ESI Q1 (M+1) 500,2.

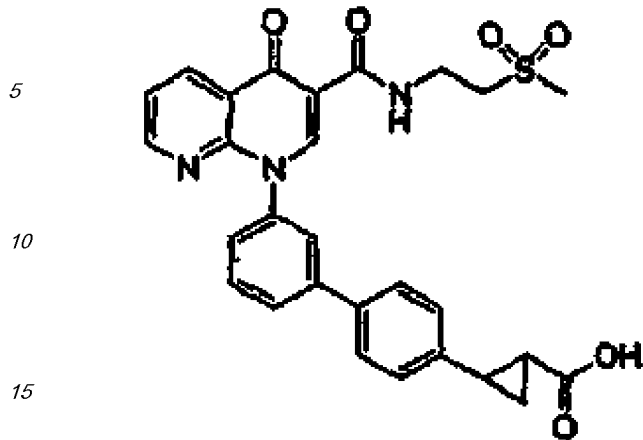
Приклад 23

50 2-{3'-[3-({[2-(Метилсульфоніл)етил]аміно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)]-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

55

60

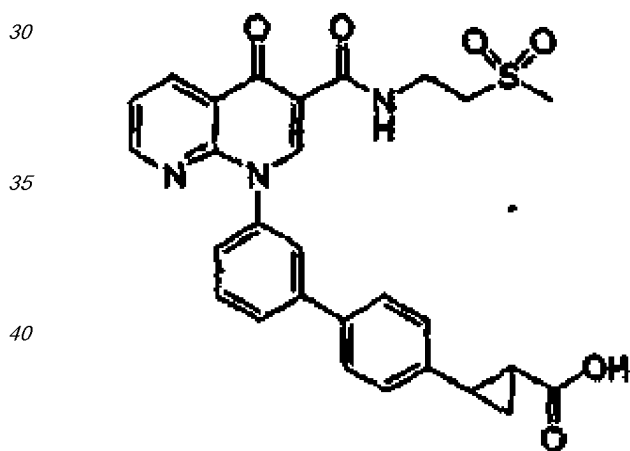
65



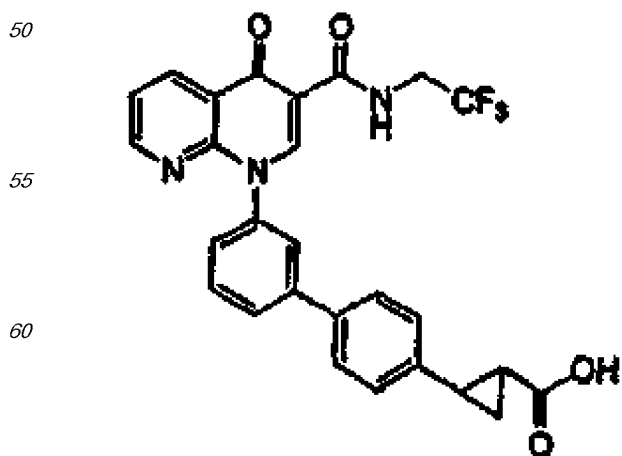
До розчину сполуки прикладу 22 (1екв.) в ТГФ-МеОН-Н<sub>2</sub>О (2:1:1, 0,1М) додавали оксон (2екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і розбавляли водою. Залишок виділяли фільтруванням, промивали простим ефіром з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,4 (с, ОН), 9,97 (с, NH), 8,83 (с, 1Н), 8,78 (дд, 1Н), 8,75 (дд, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,87 (д, 1Н), 7,66 (д, 2Н), 7,64 (м, 2Н), 7,59 (д, 1Н), 7,28 (д, 2Н), 3,82 (тд, 2Н), 3,42 (т, 2Н), 3,05 (с, 3Н), 2,44 (м, 1Н), 1,87 (м, 1Н), 1,46 (м, 1Н), 1,40 (с, 1Н). МС+ЕСІ Q1 (М+1) 532,1.

Отримували вказану в заголовку сполуку 2-(транс)-{3'-[3-{{[2-(метилсульфоніл)етил]аміно}карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота



Приклад 24  
2-{3'-[4-оксо-3-{{[2,2,2-трифторетил]аміно}карбоніл]-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропан карбонова кислота



Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 22, але використовуючи як вихідну речовину

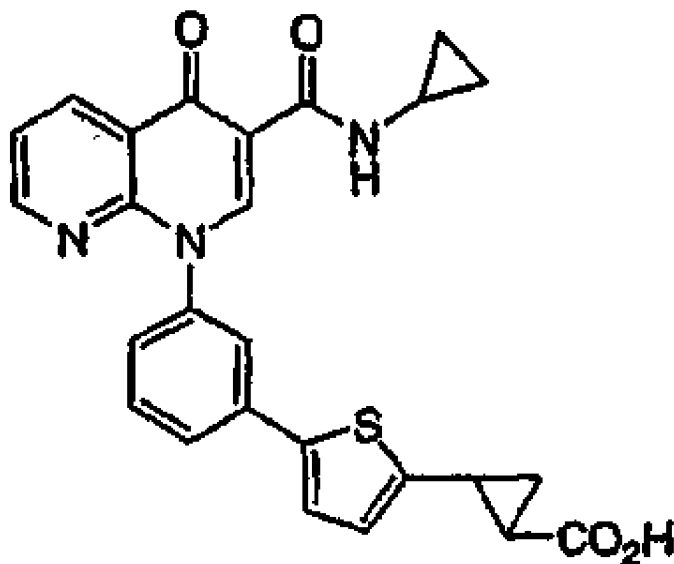
2,2,2-трифторетанамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,3 (с, OH), 10,34 (с, NH), 9,11 (с, 1H), 8,88 (дд, 1H), 8,77 (дд, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,68 (т, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,56 (д, 2H), 7,52 (дд, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,22 (д, 2H), 4,21 (ушир, квт, 2H), 2,62 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,45 (м, 1H). МС+ЕСІ Q1 (М+1) 508,1.

Отримували вказану в заголовку сполуку 2-(транс)-{3'-[4-оксо-3-[[2,2,2-трифторетил]аміно]карбоніл]-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту.

Приклад 25

2-(5-{3-[3-[[Циклопропіламіно]карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]феніл}тієн-2-іл)циклопропанкарбонова кислота



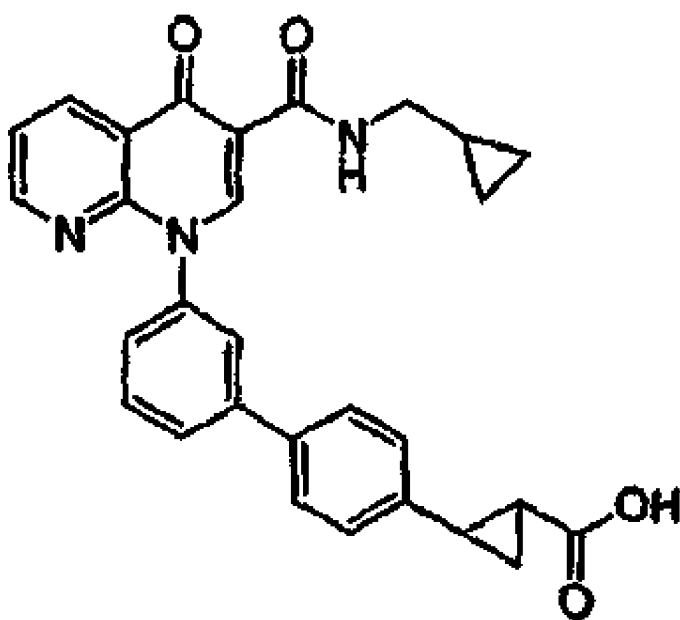
Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 15, але використовуючи як вихідну речовину 5-бромтіофен-2-карбальдегід.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,21 (с, OH), 9,77 (с, NH), 9,04 (с, 1H), 8,79 (дд, 1H), 8,69 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,45 (дд, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,13 (дд, 1H), 6,77 (дд, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,36 (м, 1H), 0,83 (м, 2H), 0,66 (м, 2H). МС +ЕСІ Q1 (М+1) 472,2.

Отримували вказану в заголовку сполуку 2-(транс)-{5-[3-[3-[[циклопропіламіно]карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]феніл}тієн-2-іл)циклопропанкарбонову кислоту.

Приклад 26

2-{3'-[3-[[Циклопропілметіл]аміно]карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота



Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 22, але використовуючи як вихідну речовину

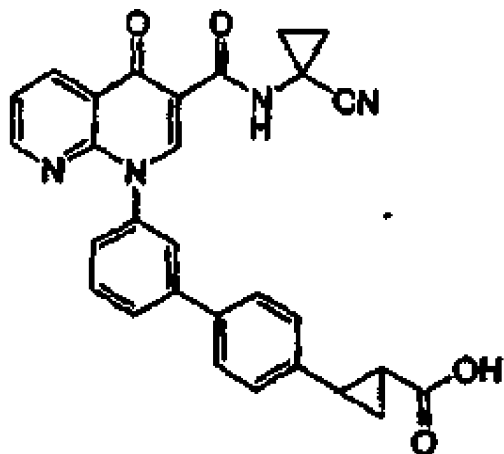
1-циклопропілметанамін.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,83 (с, NH), 8,82 (с, 1H), 8,79 (дд, 1H), 8,75 (дд, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,65 (м, 3H), 7,57 (д, 2H), 7,28 (д, 2H), 3,38 (т, 2H), 2,45 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,40 (м, 1H), 1,08 (м, 1H), 0,49 (м, 2H), 0,26 (м, 2H). MS+ESI Q1 (M+1) 480,1.

Отримували вказану в заголовку сполуку 2-(транс)-{3'-[3-[[циклопропілметил]аміно]карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту.

Приклад 27

2-{3'-[3-[[1-ціаноциклопропіл]аміно]карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота



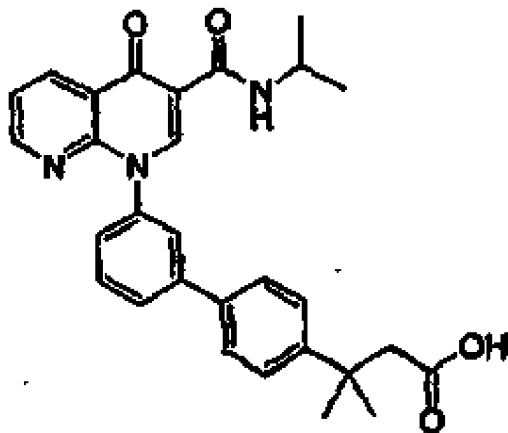
Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 21, але використовуючи як вихідну речовину 1-аміноциклопропанкарбонітрил.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,51 (с, OH), 10,36 (с, NH), 9,11 (с, 1H), 8,84 (дд, 1H), 8,76 (дд, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,57 (д, 2H), 7,53 (дд, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,22 (д, 2H), 2,67 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,45 (м, 1H), 1,40 (м, 2H). MS+ESI Q1 (M+1) 519,2.

Отримували вказану в заголовку сполуку 2-(транс)-{3'-[3-[[1-ціаноциклопропіл]аміно]карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту.

Приклад 28

3-{3'-[3-[[ізопропіламіно]карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-3-метилбутанова кислота

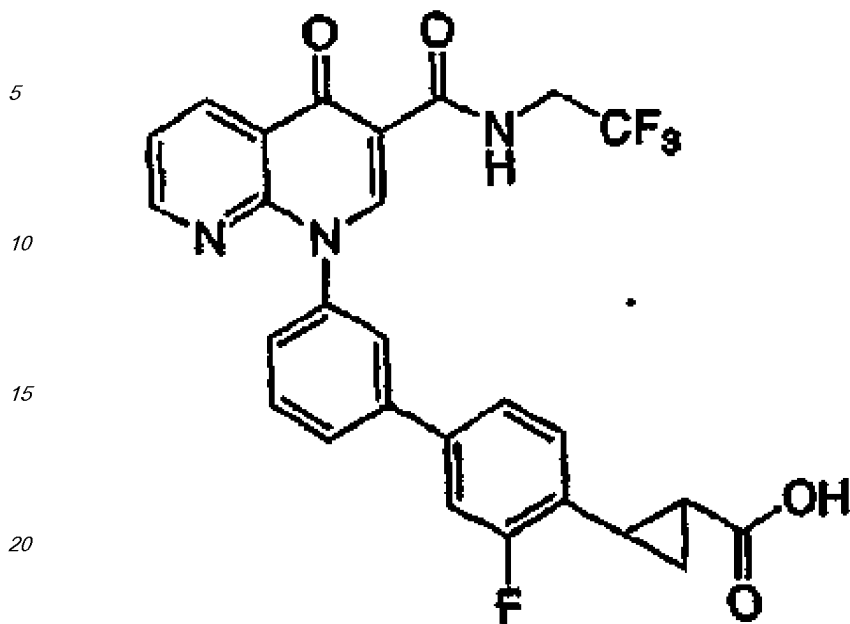


Отримували відповідно до способу, описаного в прикладі 5, але використовуючи нафтиридинон 4 як вихідну речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,76 (д, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,85 (д, 1H), 8,73 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,58 (д, 2H), 7,47 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 4,33 (м, 1H), 2,71 (с, 2H), 1,51 (с, 6H), 1,33 (дд, 6H).

Приклад 29

(+)-(транс)-2-{3-Фтор-3'-[4-оксо-3-[[2,2,2-трифторетил]аміно]карбоніл]-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота



25 Стадія 1: Етил 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилат

30 Суміш етил 2-хлорнікотиноїлацетату (комерційно доступного або отриманого відповідно до способу, описаного в [J. Het. Chem., 30, 855, 1993]) (1екв.), триетиламіну (4екв.) і етил 3,3-диметиламіноакрилату (1,5екв.) в ацетонітрилі (0,5М) нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджували до 40-50°C і додавали 3-броманілін (1екв.). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (2

об'єми). Продукт виділяли фільтруванням і промивали водою, простим ефіром або сумішню ацетонітрил-вода (1:1).

35 <sup>1</sup>H ЯМР (Ацетон-d<sub>6</sub>) δ 1,32 (т, 3H), 4,29 (кв, 2H), 7,54-7,63 (м, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,66-8,71 (м, 3H).

Стадія 2: 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбонова кислота

Суспензію етил 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилату зі стадії 1 (1екв.) в суміші тетрагідрофуран-метанол (0,15М) і 1н водний розчин гідроксиду натрію (2екв.) нагрівали приблизно при 50°C протягом 20 хвилин при перемішуванні. Після охолодження суміш розбавляли водою і підкисляли 1н водним розчином HCl. Після перемішування протягом 45 хвилин осад відфільтровували, ретельно промивали водою і сушили з отриманням вказаної в заголовку кислоти у вигляді твердої речовини кремового кольору.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (Ацетон-d<sub>6</sub>) δ 7,65 (т, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,87 (м, 2H), 9,01 (с, 1H).

Стадія 3: 1-(3-бромфеніл)-N-(2,2,2-трифторетил)-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

45 До суспензії 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбонової кислоти зі стадії 2 (1екв.) і триетиламіну (3екв.) в тетрагідрофурані (0,08М) при 0°C додавали ізобутилхлорформіат (1,8екв.). Після перемішування при 0°C протягом 2 годин додавали 2,2,2-трифторетиламін (5екв.) і суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Потім суміш розподіляли між етилацетатом і водою, органічну фазу сушили і упарювали до отримання твердої речовини, яку перемішували в простому ефірі при кімнатній температурі протягом 3 годин і фільтрували з отриманням N-(2,2,2-трифторетил)-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини.

50 Альтернативно:

До суспензії 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбонової кислоти зі стадії 2 (1екв.) в DMF (0,1М) додавали НАТУ (4екв.), діізопропілетиламін (8екв.), а потім 2,2,2-трифторетиламін (4екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, потім нагрівали при 80 °C протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою. Залишок потім виділяли фільтруванням, промивали простим ефіром і розтирали в порошок з ацетоном з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

55 Стадія 4:

N-(2,2,2-трифторетил)-1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

60 Суміш 1-(3-бромфеніл)-N-(2,2,2-трифторетил)-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-4-он-3-карбоксаміду (1,0екв.), пінаколдиборану (1,5екв.), KOAc (4екв.) і PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0,05екв.) в DMF (0,2М) перемішували при 70-80°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і розчином NH<sub>4</sub>Cl. Органічні екстракти промивали H<sub>2</sub>O, насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Після кристалізації з EtOAc-простого ефіру-гексану (1:1:2) і флеш-хроматографії (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc, 50:50) маточного розчину отримували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

65 Стадія 5: 4-Бром-2-фтор-1-вінілбензол

До суспензії броміду метилтрифенілфосфонію (1,1екв.) в тетрагідрофурані (0,13М) при -78°C додавали по краплях протягом 20 хвилин н-бутиллітію (2,5М в гексані, 1екв.). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 15 хвилин, нагрівали до 0°C, перемішували протягом 15 хвилин і знову охолоджували до -78 °С.

5 Додавали по краплях протягом - 30 хвилин розчин 4-бром-2-фторбензальдегіду (1екв.) в 100мл ТГФ. Отриманій суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Отриману суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl і розбавляли 2 об'ємами гексану. Органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок розбавляли гексаном:EtOAc (9:1) і фільтрували через шар силікагелю. Фракції об'єднували і концентрували з отриманням бажаної речовини.

10 Стадія 6: (+)-етил 2-(4-бром-2-фторфеніл)циклопропанкарбоксилат

До суспензії комплексу міді(I) і бензолтрифторметансульфонату (0,01екв.) в хлороформі (100мл) при кімнатній температурі додавали (R,R)-2,2'-ізопропіліден-біс(4-трет-бутил-2-оксазолін) (0,01екв.). Суміш перемішували протягом 1 години і потім переносили через трубку з скловати в розчин стиролу зі стадії 5 (1,2екв.) в хлороформі (0,1М) при 4°C. До цього розчину по краплях протягом 3 годин додавали розчин 15 етилдіазаоцетату (0,8екв.) в хлороформі (0,1М). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 4°C. Суміш концентрували. Флеш-хроматографія (гексан:EtOAc; 95:5) давала вказану в заголовку сполуку. (84:16, транс:цис ізомери, методика, описана в [Evans і інш. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 726]).

Стадія 7: (+)-2-(4-бром-2-фторфеніл)циклопропанкарбонова кислота

До розчину (+)-етил 2-(4-бром-2-фторфеніл)циклопропанкарбоксилату (суміш складного ефіру, 1екв.) в тетрагідрофурані-метанолі (2:1) додавали гідроксид літію (0,84екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Отриману суміш концентрували, розбавляли водою, екстрагували простим ефіром (2x) з отриманням цис-ефіру. Водну фазу підкисляли 10% розчином HCl, екстрагували простим ефіром (2x) з отриманням (+)-транс-кислоти. Органічні екстракти, що містять транс-кислоту, об'єднували і промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували.

25 Стадія 8: (+)-метил 2-(4-бром-2-фторфеніл)циклопропанкарбоксилат

До розчину (+)-2-(4-бром-2-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти зі стадії 1 (1екв.) в метиленхлориді додавали ефірний розчин діазометану доти, поки за даними ТШХ реакція не завершилася. Отриману суміш концентрували. Неочищений складний ефір використали без очищення на наступній стадії.

Стадія 9: (+)-метил

30 2-{3-фтор-3'-[4-оксо-3-((2,2,2-трифторетил)аміно)карбоніл]-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл}біфеніл-4-іл}циклопропанкарбоксилат

До розчину (+)-метил 2-(4-бром-2-фторфеніл)циклопропанкарбоксилату зі стадії 8 (1,2екв.) і боронатного складного ефіру зі стадії 4 (1екв.) в DMF-iPrOH (1:1, 0,1М) додавали трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (0,055екв.), 2,2-(диметиламіно)-2'-(дидиклогексилфосфіно)біфеніл (0,13екв.) і розчин карбонату натрію (2М, 4екв.). Реакційну суміш нагрівали при 78°C протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт і силікагель (1:1) і промивали EtOAc. Фільтрат концентрували у вакуумі і розчинник, що залишився, відганяли у вакуумі. Отриману жовту тверду речовину інтенсивно перемішували в простому ефірі.

Залишок потім виділяли фільтруванням і промивали ефіром.

Маточний розчин додатково очищали флеш-хроматографією (толуол:EtOAc, від 100:0 до 70:30).

40 Стадія 10:

(+)-2-{3-фтор-3'-[4-оксо-3-((2,2,2-трифторетил)аміно)карбоніл]-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл}біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота

До розчину складного ефіру зі стадії 9 в ТГФ-MeOH-H<sub>2</sub>O (7:3:1, 0,05М) додавали LiOH (1,1екв., 1М) і суміш перемішували при 50°C протягом 3 годин, а потім при кімнатній температурі протягом 24 годин. Органічний розчинник випарювали, водну фазу підкисляли 1н розчином HCl і кислоту екстрагували EtOAc (3X). Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник з отриманням 2-(3-бромфеніл)циклопропан карбонової кислоти. Отриману тверду речовину інтенсивно перемішували в гексані-простому ефірі-ацетоні протягом 1 години і потім збирали фільтруванням.

Енантіомер: Приклад 65, (-)-2-{3-фтор-3'-[4-оксо-3-((2,2,2-трифторетил)

50 [аміно]карбоніл]-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл}біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту можна отримати з використанням (S,S)-2,2'-ізопропіліден-біс(4-трет-бутил-2-оксазолін)у на стадії 6.

<sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,31 (с, NH), 9,10 (с, 1H), 8,9 (дд, 1H), 8,78 (м, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,64 (ушир, с, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,09 (т, 1H), 4,16 (м, 2H), 3,77 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,52 (м, 1H). MS+ESI Q1 (M+1) 525,9.

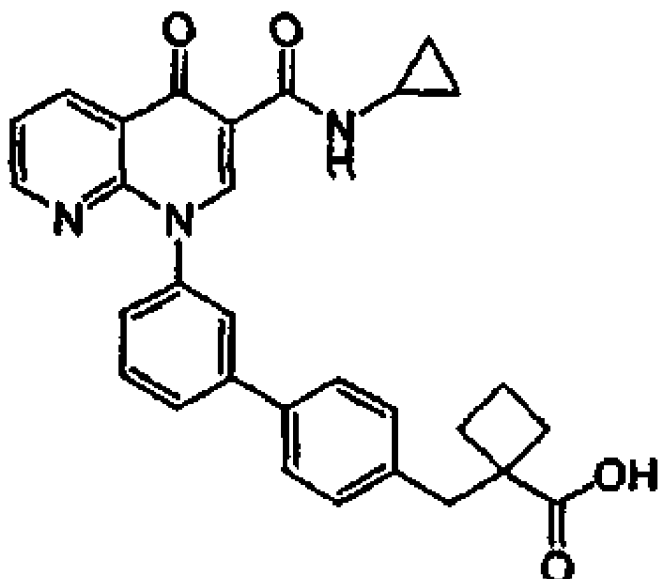
55 Приклад 30

1-({3'-[3-((Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл}біфеніл-4-іл)метил}циклобутанкарбонова кислота

60

65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



Стадія 1: етил 1-(4-бромбензил)циклобутанкарбоксилат

До розчину LDA (1,2екв.) в ТГФ при  $-78^{\circ}\text{C}$  додавали етилциклобутанкарбоксилат (1екв.) і реакційну суміш нагрівали до  $40^{\circ}\text{C}$  протягом 10 хвилин. Реакційну суміш знов охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години, потім додавали до суміші 4-бромбензилбромід (1,1екв.) у вигляді твердої речовини. Реакційну суміш нагрівали до  $0^{\circ}\text{C}$  на крижаній бані. Реакційну суміш гасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом 3X, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і упарювали досуха. Флеш-хроматографія з використанням суміші 95:5 гексан:етилацетат давала етил 1-(4-бромбензил)циклобутанкарбоксилат.

Стадія 2: Етил  
1-({3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]біфеніл-4-іл}метил)циклобутанкарбоксилат

Суміш нафтиридинону 3 (1,0екв.), складного ефіру зі стадії 1 (1,5екв.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,5екв., 2М в  $\text{H}_2\text{O}$ ),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,05екв.) і  $\text{PPh}_3$  (0,15екв.) або  $\text{PdCl}_2 \text{ dppf}$  (0,05екв.) в н-пропанолі-DMF (1:1, 0,1М) перемішували при  $70^{\circ}\text{C}$  протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили за допомогою  $\text{AcOH}$  і розбавляли  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографія ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ; 99:1) давала вказану в заголовку сполуку.

Стадія 3:  
1-({3'-[3-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]біфеніл-4-іл}метил)циклобутанкарбонова кислота

До розчину складного ефіру зі стадії 2 - в ТГФ- $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$  (2:1:0,5, 0,1М) додавали  $\text{LiOH}$  (5екв., 2М) і суміш перемішували при  $50^{\circ}\text{C}$  протягом 4 годин. Органічний розчинник випарювали, водну фазу підкисляли за допомогою  $\text{AcOH}$  і кислоту екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3X). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випарювали розчинник. Залишок очищали флеш-хроматографією ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 10%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 85:15) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц, Ацетон- $d_6$ ):  $\delta$  9,87 (с, NH), 9,1 (с, 1H), 8,84 (дд, 1H), 8,72 (дд, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,49 (м, 3H), 7,39 (д, 1H), 7,27 (м, 1H), 3,18 (с, 2H), 3,05 (м, 1H), 2,5 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 0,90 (м, 2H), 0,70 (м, 2H). МС 492,0 (-)

Наступні сполуки отримували відповідно до способів, описаних вище. У таблиці вказані їх  $(\text{M}+1)^+$  значення, отримані методом мас-спектрометрії низького розрізнення в умовах електронного розпилення або хімічної іонізації. \* Вказують значення  $(\text{M}-1)^-$ .

Пр.	Хімічне найменування	LRMS (M+1) <sup>+</sup>
5 31	(транс)-2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]біфеніл-4-іл}-2) метилциклопропанкарбонова кислота	480,2
10 32	(транс)-2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл] біфеніл-2-іл} циклопропанкарбонова кислота	466,2
33	3-метил-3-{3'-[4-оксо-3-{[2,2,2-трифторетил)аміно]карбоніл} - 1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл]біфеніл-4-іл} бутанова кислота;	524,3
15 34	(транс)-2-{3'-[3-[4-оксо-3-{[2,2,2-трифторетил)аміно]карбоніл}-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл]біфеніл-2-іл}	506,3*

U A 8 2 2 0 8 C 2

U A 8 2 2 0 8 C 2

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	циклопропанкарбонова кислота	
35	(транс)-2-{3'-[4-оксо-3-{[2,2,3,3,3-пентафторпропіл]аміно} карбоніл]-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл}біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	588,0
36	(транс)-2-{3'-[3-{[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл}біфеніл-4-іл]-1-фторциклопропанкарбонова кислота	482,2*
37	(+)-(транс)-2-{3-хлор-3'-[3-{[(циклопропіламіно) карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	500,2
38	(-)-(транс)-2-{3'-[3-{[4-оксо-3-{[2,2,2-трифторетил]аміно} карбоніл]-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	506,2*
39	(+)-(транс)-етил 2-{3'-[3-{[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбоксилат	494,3
40	(+)-(транс)-ізопропіл 2-{3'-[3-{[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбоксилат	508,5
41	Трет-бутил 3-{3'-[3-{[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} метил}-2,2-диметилпропаноат	538,5
42	3-{3'-[3-{[(циклопропіламіно) карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл]-2,2-диметилпропанова кислота	482,2
43	3-{3'-[3-{[(циклопропіламіно) карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-3-іл]-2,2-диметилпропанова кислота	482,2
44	1-{3'-[3-{[(циклопропіламіно) карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-3-іл} метил} циклобутанкарбонова кислота	494,3
45	3-{3'-[3-{[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл}біфеніл-2-іл]-2,2-диметилпропанова кислота	482,2
46	1-{3'-[3-{[(циклопропіламіно) карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл}-біфеніл-2-іл} метил} циклобутанкарбонова кислота	494,4
47	(+)-(транс)-2-{3'-[3-{[(трет-бутиламіно) карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл}біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	482,2
48	(+)-(транс)-2-{3'-[3-{[(циклобутиламіно) карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	480,2
49	3-{3'-[3-{[(циклопропіламіно) карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота	492,2
50	4-{3'-[3-{[(циклопропіламіно) карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл} біфеніл-4-іл]-4-гідроксипентанова	498,1

	кислота	
5	51 (транс)-2-{3'-[3-{{{(±)-цис-(2-фторциклопропіл)аміно} карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл]-(+)-біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	484,3
10	52 (+)-(транс)-2-{3'-[3-{{{(дициклопропілметил)аміно} карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	520,4
15	53 4-{3'-[3-{{{(циклопропіламіно) карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл}-2,2-диметилбутанова кислота	496,2
20	54 (+)-(транс)-2-{3'-[3-{{{(1-гідроксициклопропіл)аміно} карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	482,0
25	55 (+)-(транс)-2-{3'-[4-оксо-3-{{{(1-фенілциклопропіл) аміно} карбоніл}-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл}-біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	542,3
30	56 4-{3'-[3-{{{(циклопропіламіно) карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл}-3,3-диметилбутанова кислота	496,2
35	57 (+)-(транс)-2-{3'-[3-{{{(1-циклопропіл-1-метилетил)аміно} карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	508,3
40	58 1-{{{3'-[4-оксо-3-{{{2,2,2-трифторетил}аміно} карбоніл}-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} метил} циклобутанкарбонова кислота;	534,2*
45	59 (4-)-(транс)-2-{3'-[3-{{{(циклопропілметил)аміно} карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	480,1
50	56 4-{3'-[3-{{{(циклопропіламіно) карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл}-3,3-диметилбутанова кислота	496,2
55	57 (+)-(транс)-2-{3'-[3-{{{(1-циклопропіл-1-метилетил) аміно} карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	508,3
60	58 1-{{{3'-[4-оксо-3-{{{2,2,2-трифторетил}аміно} карбоніл}-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} метил} циклобутанкарбонова кислота;	534,2*
65	59 (4-)-(транс)-2-{3'-[3-{{{(циклопропілметил)аміно} карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	480,1
	60 (-)-(транс)-2-{3-фтор-3'-[3-{{{(1-гідроксициклопропіл)аміно} карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	500,1
	61 (транс)-2-{3'-[4-оксо-3-{{{(±)-2,2,2-трифтор-1-метилетил} аміно} карбоніл}-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл]-(+)-біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	522,4
	62 (+)-(транс)-2-{3'-[3-{{{(1-метилциклопропіл)аміно} карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1 (4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	480,2

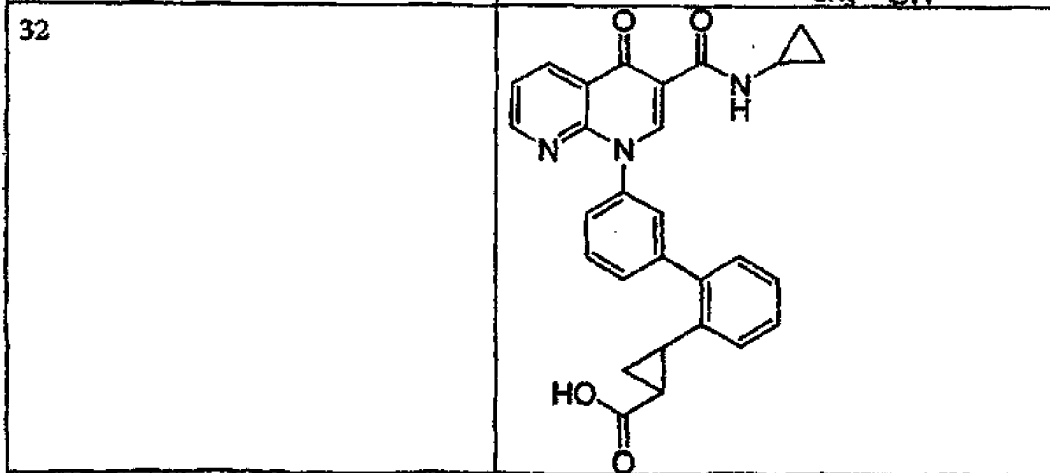
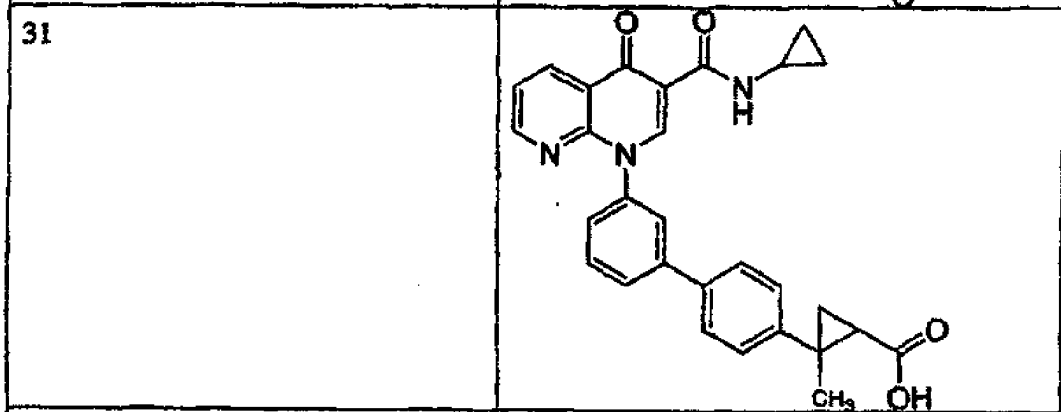
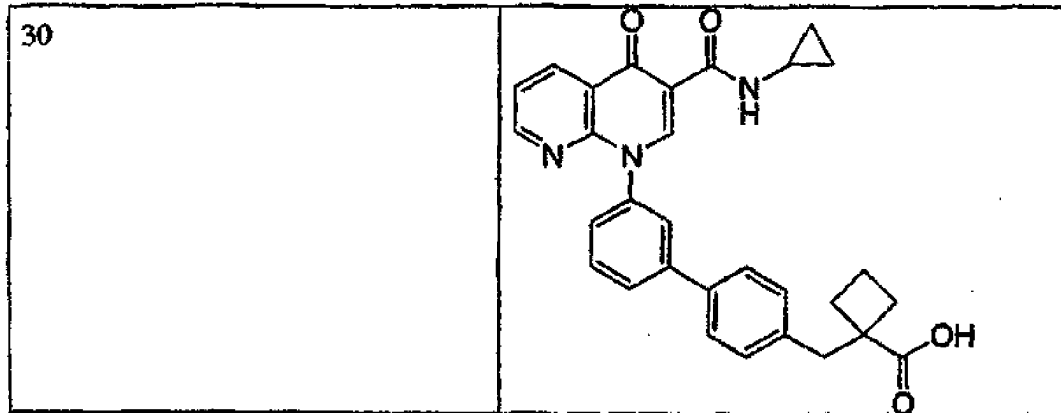
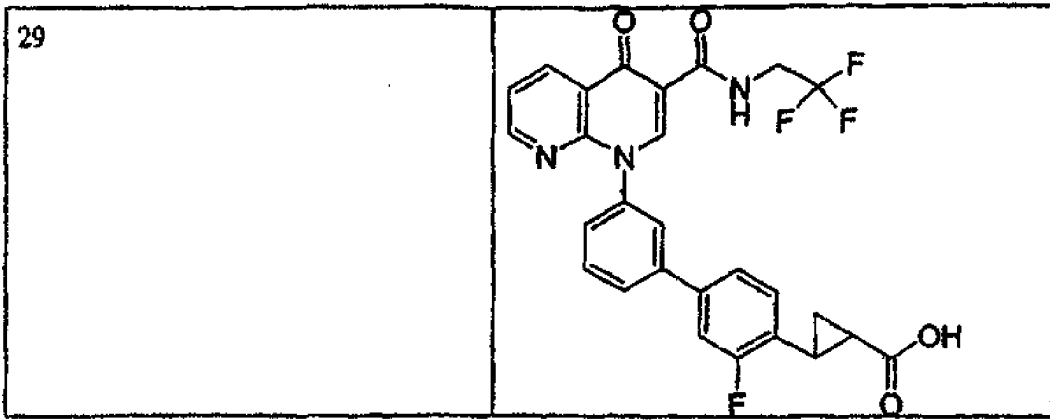
5	63	2,2-диметил-4-{3'-[4-оксо-3-{{2,2,2-трифторетил}аміно} карбоніл}-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл}біфеніл-4-іл} буганова кислота	538,2
	64	2,2-диметил-3-{3'-[4-оксо-3-{{2,2,2-трифторетил}аміно} карбоніл}-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл}-біфеніл-4-іл} пропанова кислота	524,4
10	65	(-)-(транс)-2-{3-фтор-3'-[4-оксо-3-{{2,2,2-трифторетил}аміно} карбоніл}-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	525,9
15	66	(-)-(транс)-2-{3-хлор-3'-[3-{{(циклопропіламіно)карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	500,2
20	67	(+)-(транс)-2-{3'-[4-оксо-3-{{2,2,2-трифторетил}аміно} карбоніл}-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл} біфеніл-4-іл} циклопропанкарбонова кислота	506,1*

У А 8 2 2 0 8 С 2

У А 8 2 2 0 8 С 2

U A 8 2 2 0 8 C 2

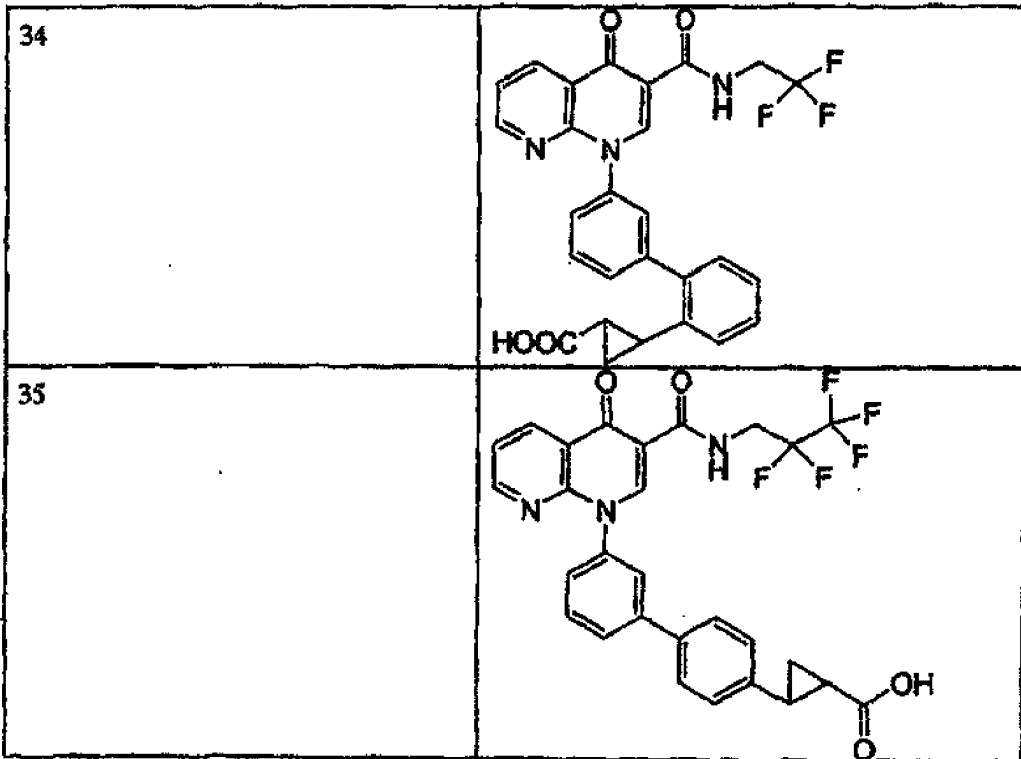
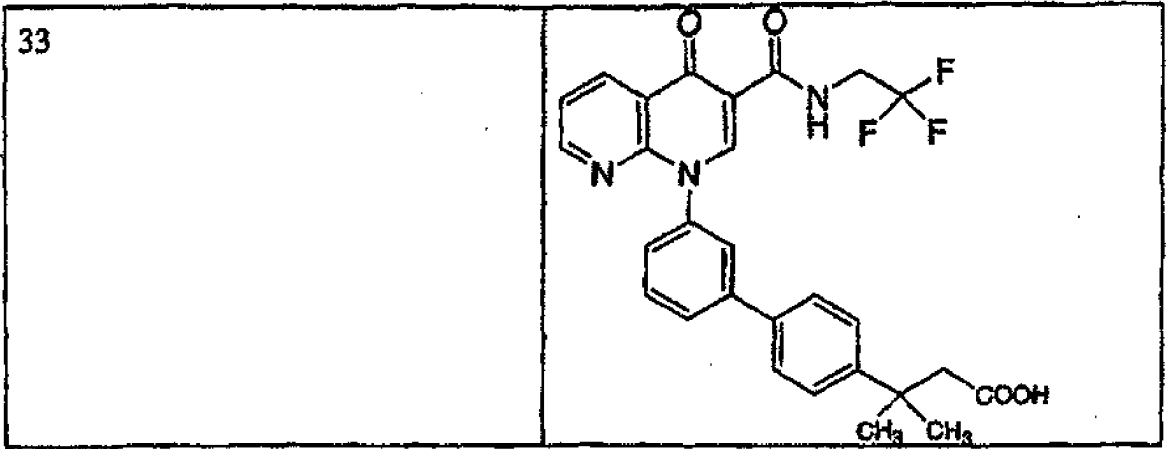
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



U A 8 2 2 0 8 C 2

U A 8 2 2 0 8 C 2

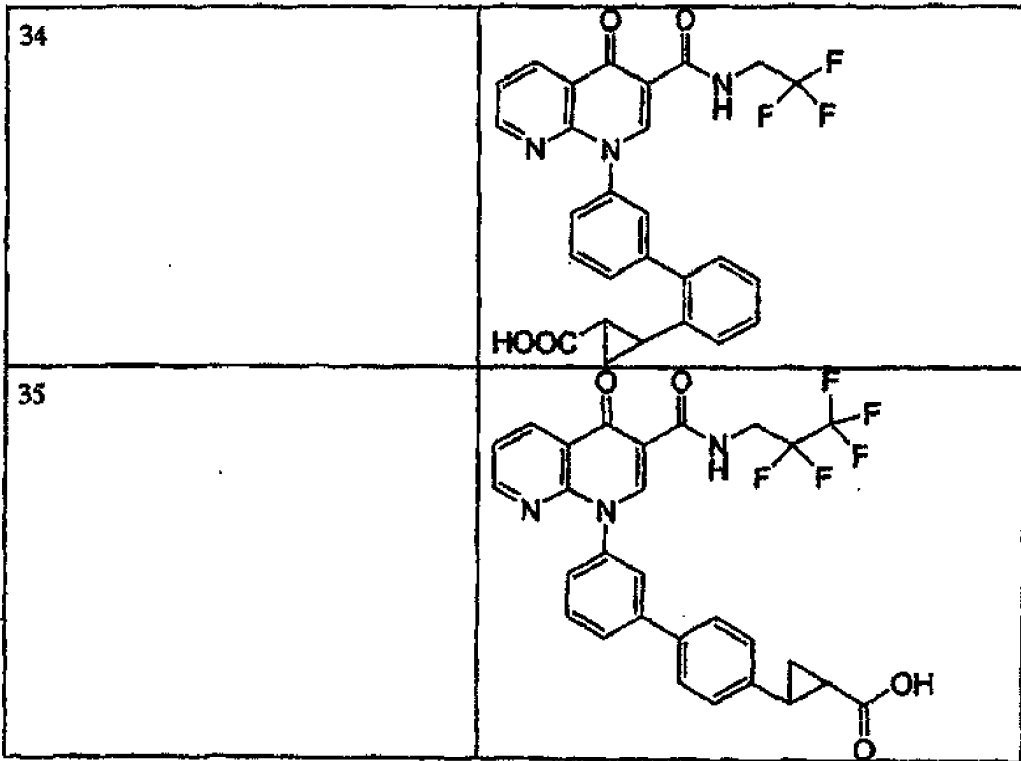
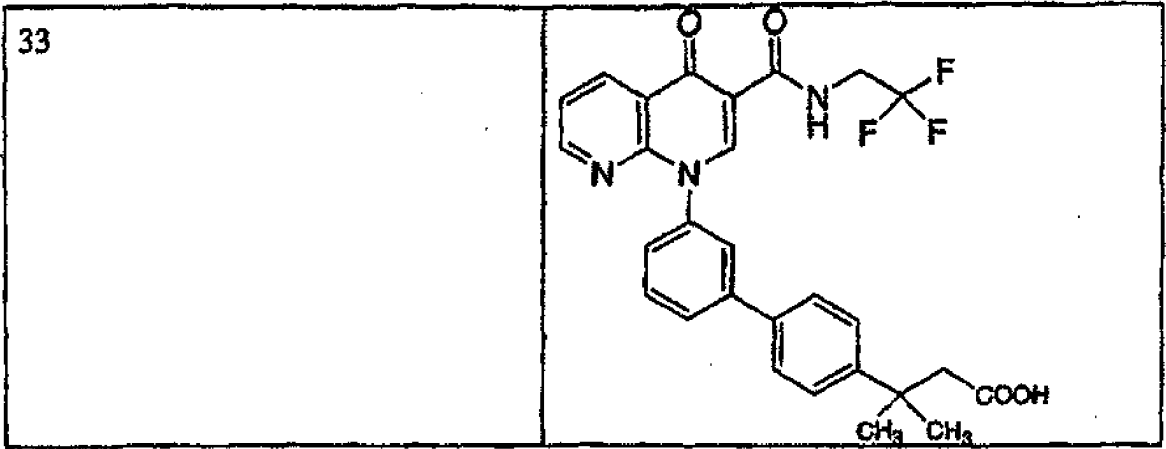
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



U A 8 2 2 0 8 C 2

U A 8 2 2 0 8 C 2

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

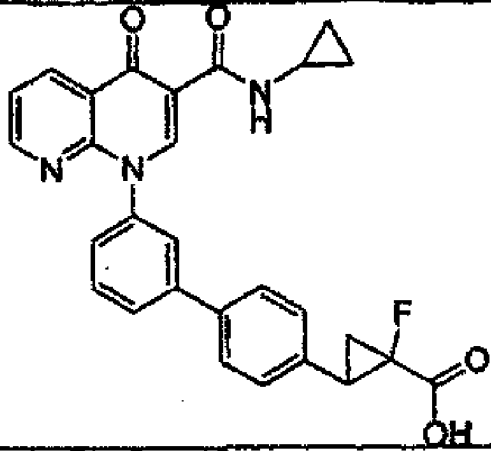


U A 8 2 2 0 8 C 2

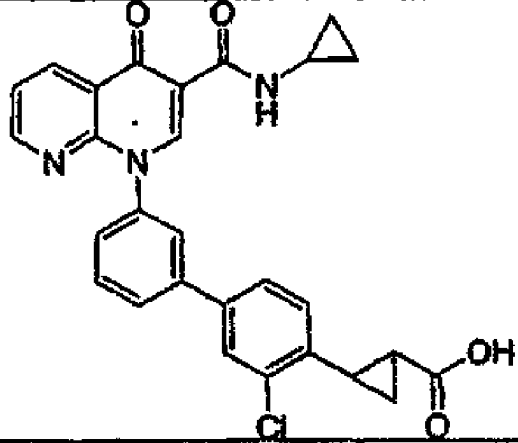
U A 8 2 2 0 8 C 2

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

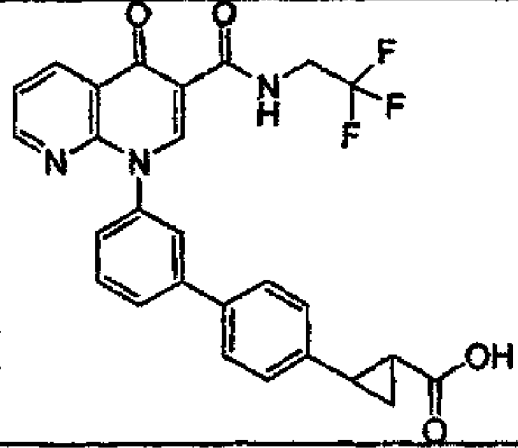
36



37



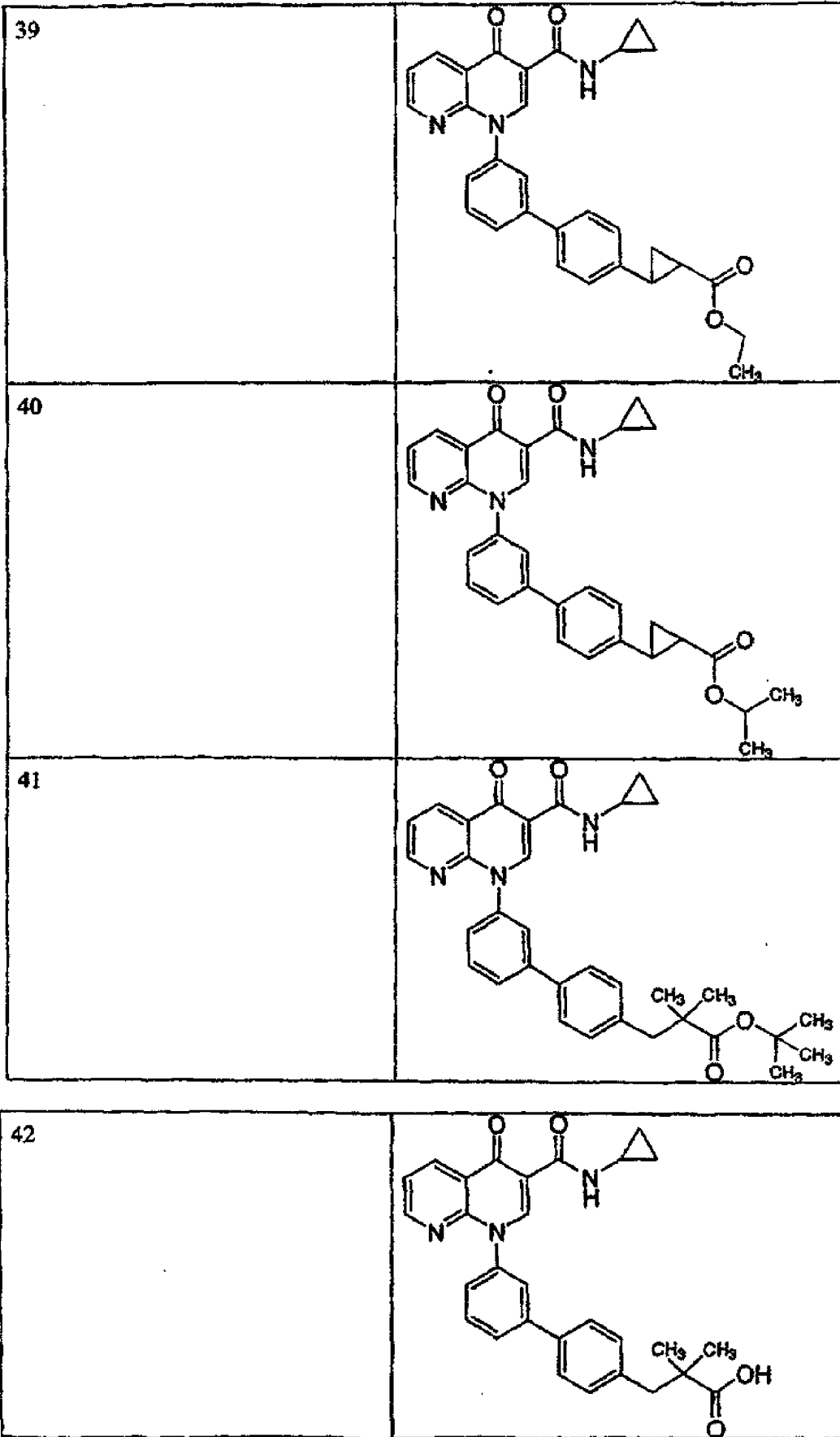
38



U A 8 2 2 0 8 C 2

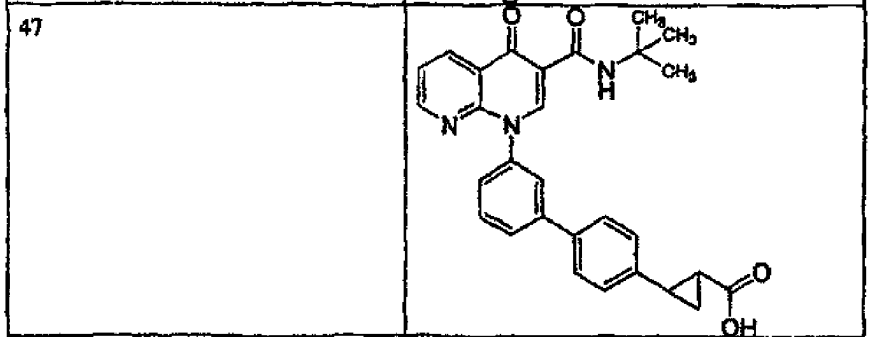
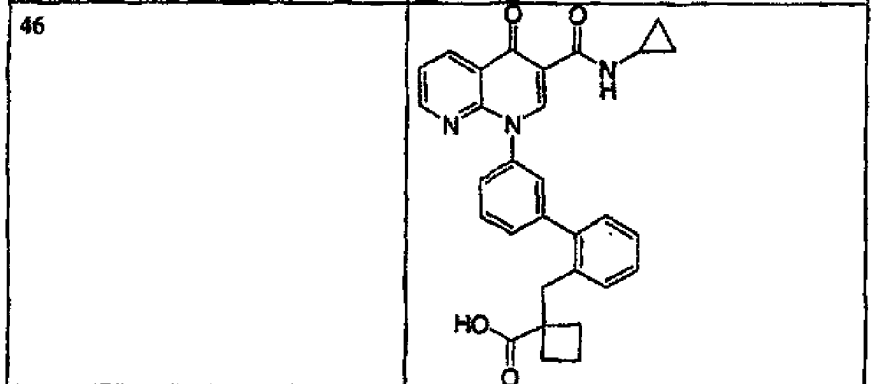
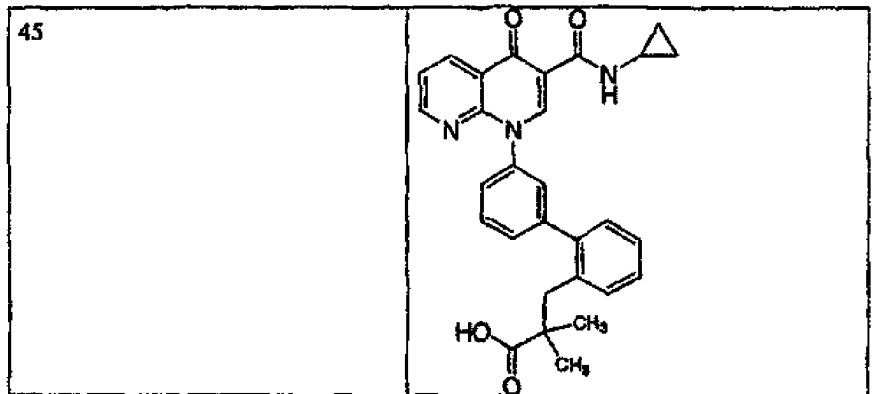
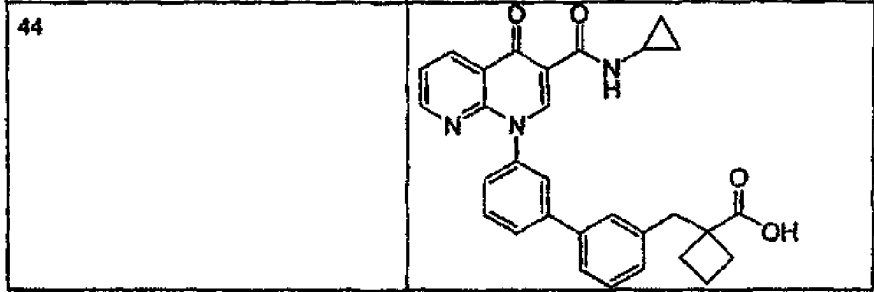
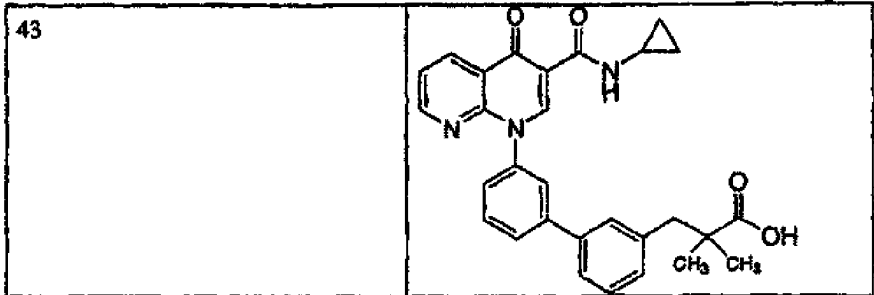
U A 8 2 2 0 8 C 2

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



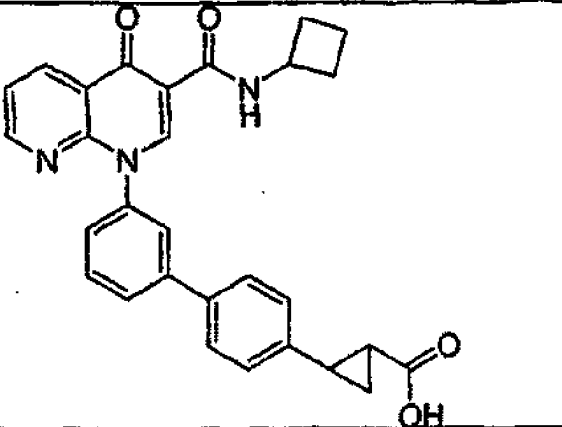
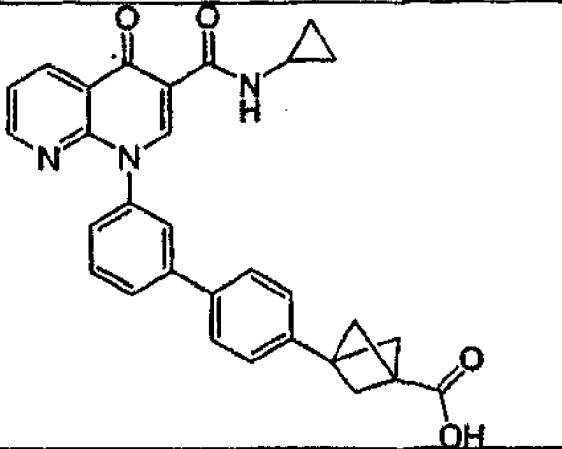
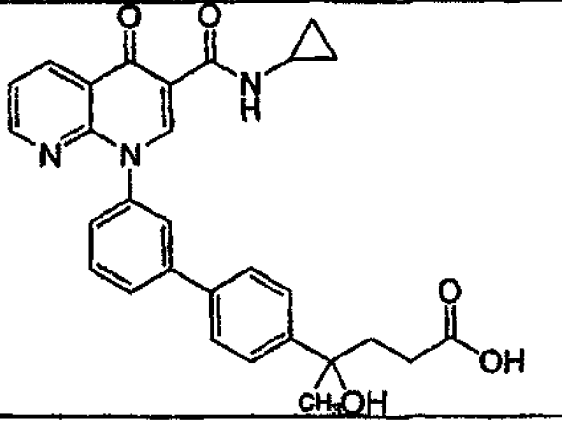
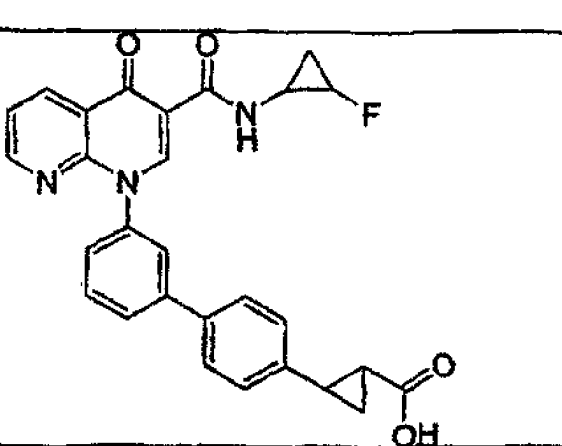
U A 8 2 2 0 8 C 2

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



U A 8 2 2 0 8 C 2

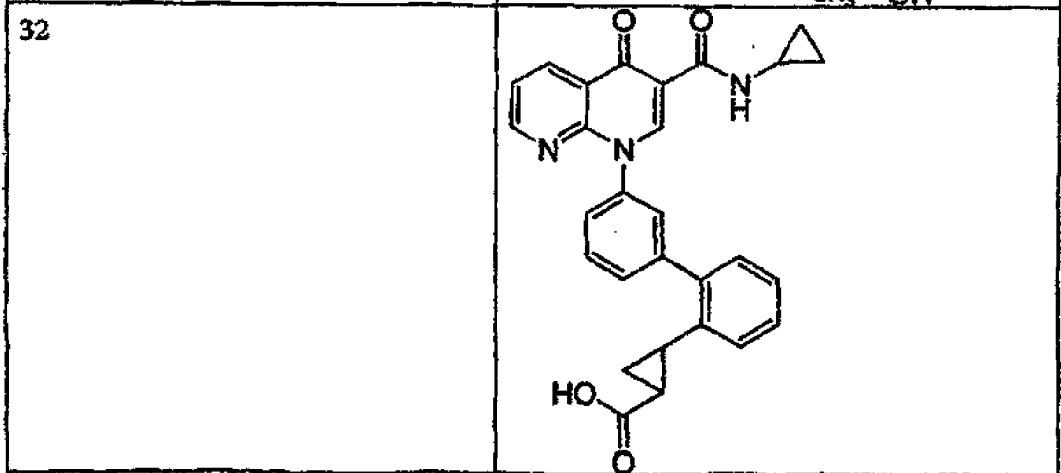
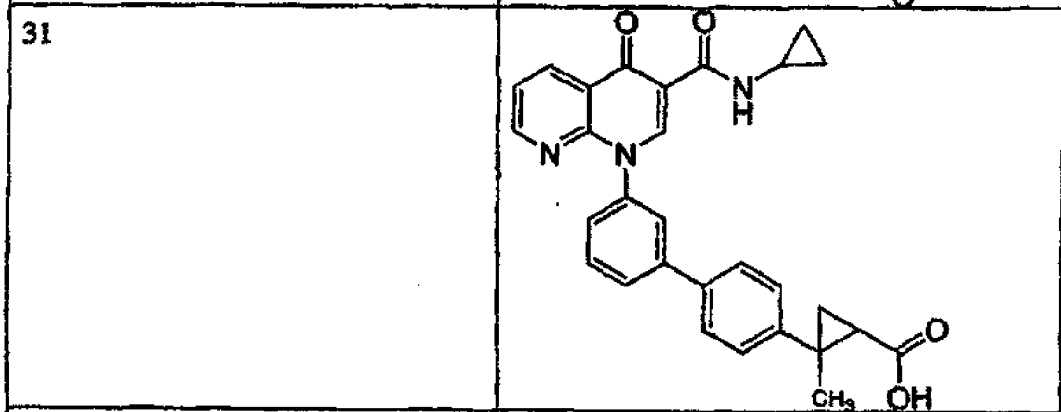
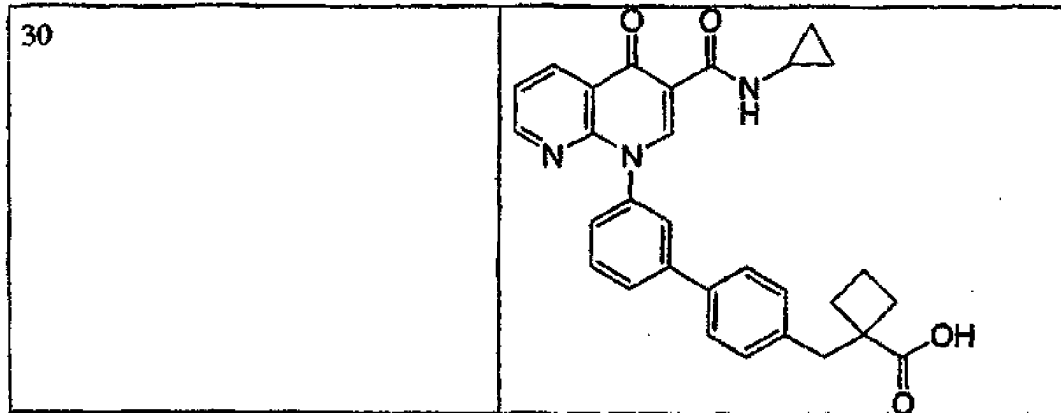
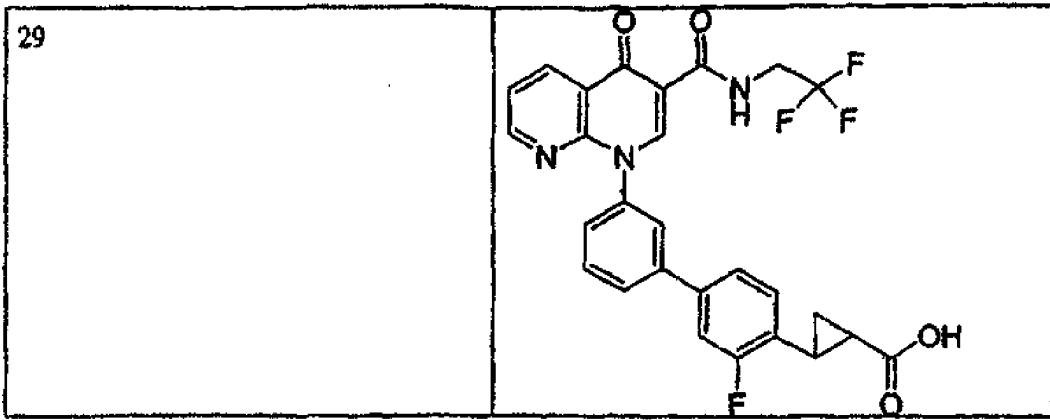
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

48	
49	
50	
51	

U A 8 2 2 0 8 C 2

U A 8 2 2 0 8 C 2

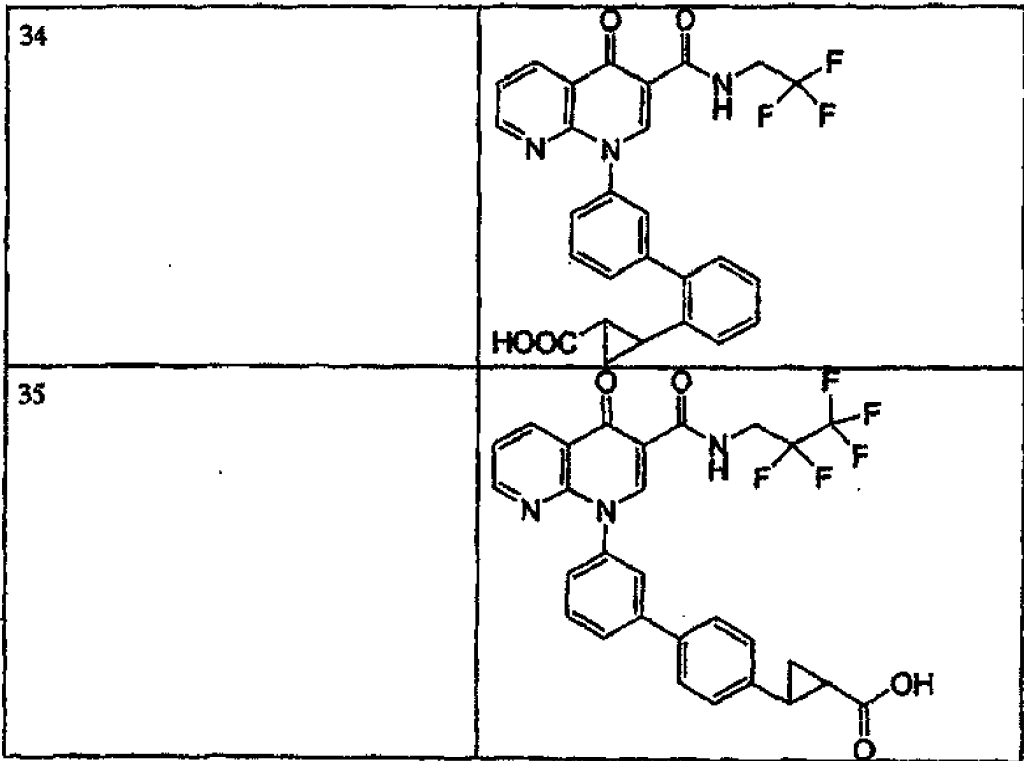
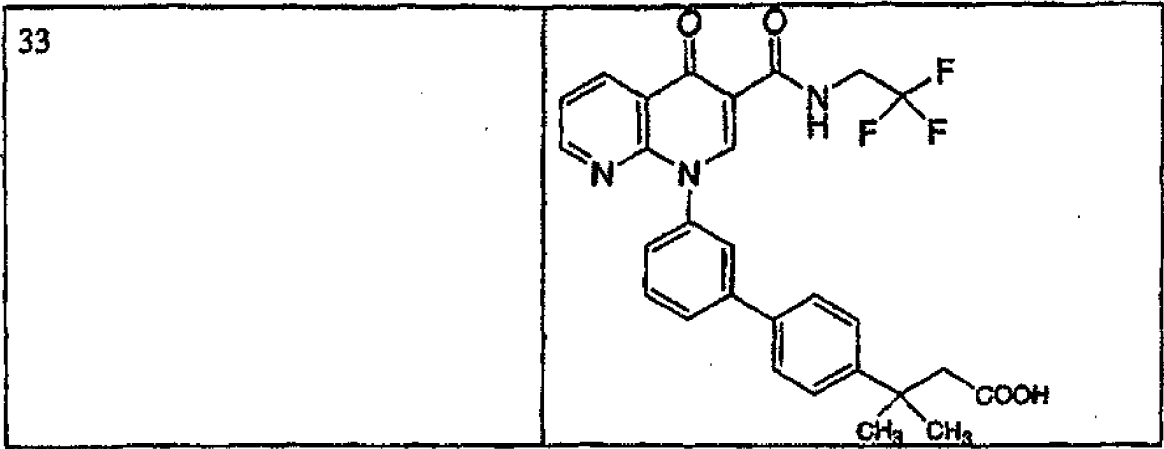
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



U A 8 2 2 0 8 C 2

U A 8 2 2 0 8 C 2

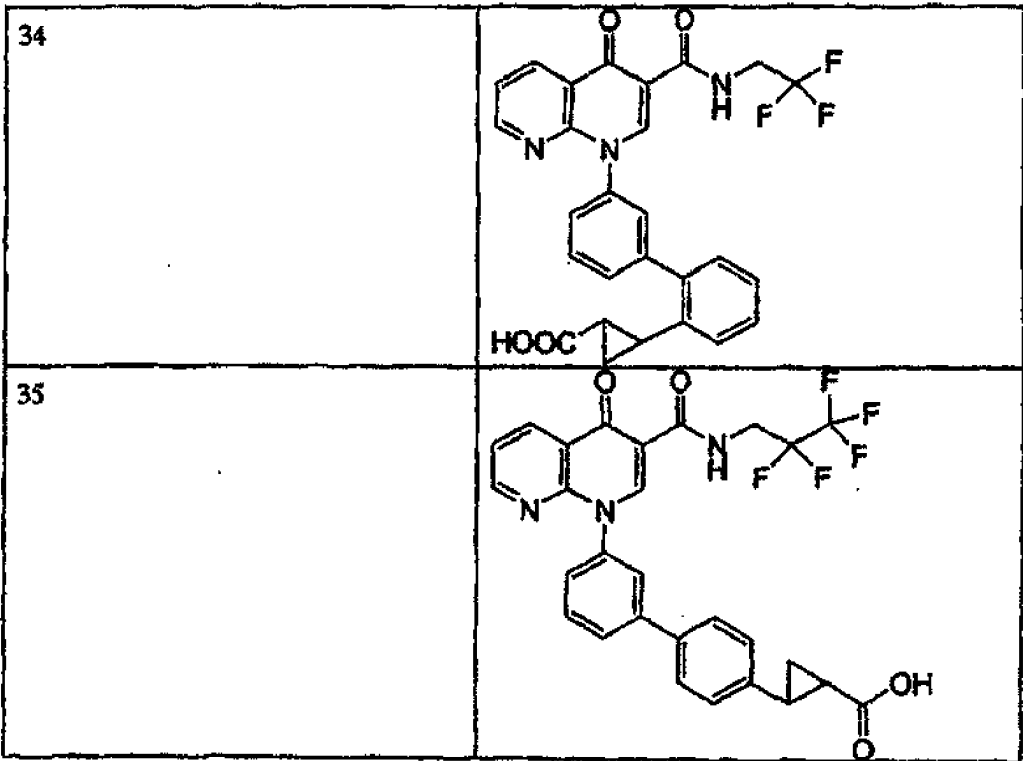
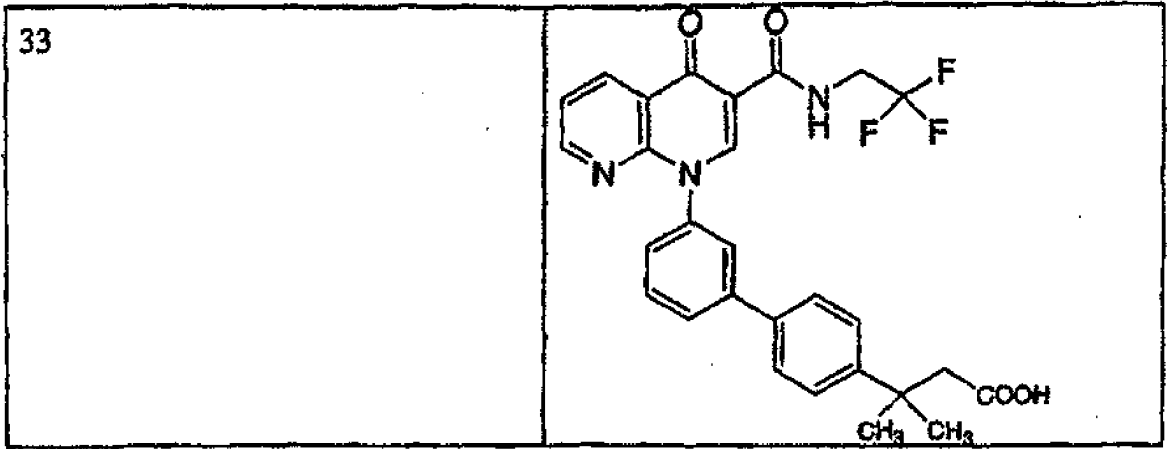
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



U A 8 2 2 0 8 C 2

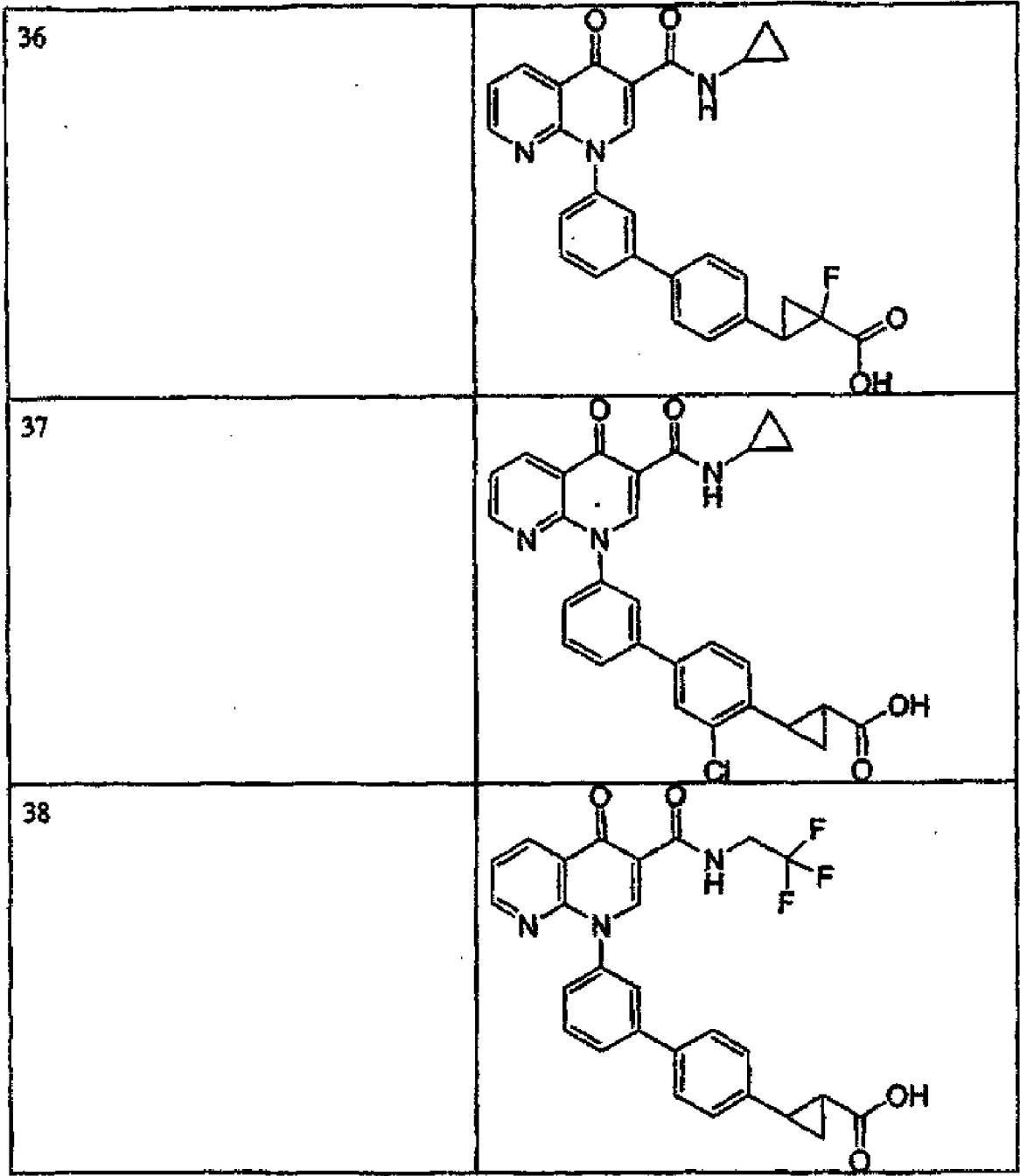
U A 8 2 2 0 8 C 2

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



U A 8 2 2 0 8 C 2

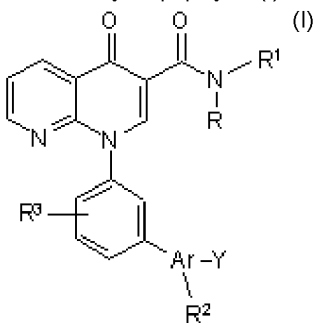
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



Винаходом також охоплюються інші варіанти або модифікації, що є очевидними для фахівців в даній галузі. Даний винахід не обмежується чим-небудь, за винятком представленої нижче формули винаходу.

Формула винаходу

1. Сполука формули (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

Ar являє собою феніл, тієніл або його оксид;

Y являє собою -COOR<sup>4</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл (C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>n</sub>-COOR<sup>4</sup>, -C<sub>3-4</sub>циклоалкіл (C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>m</sub>-COOR<sup>4</sup>, де -C<sub>1-6</sub>алкіл і C<sub>3-4</sub>циклоалкіл необов'язково заміщені галогеном, алкокси, гідрокси або нітрилом, і (C<sub>1-4</sub>алкіл) замісники необов'язково зв'язані з утворенням C<sub>3-4</sub>циклоалкілу; де n має значення 0, 1, 2, 3 або 4, m має значення 0, 1 або 2;

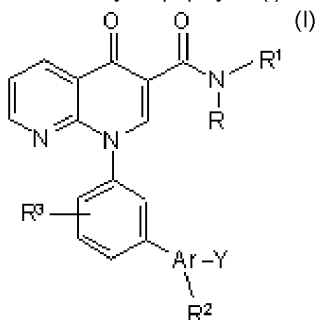
R і R<sup>4</sup> кожний незалежно вибраний з H і -C<sub>1-6</sub>алкілу;

R<sup>1</sup> являє собою H або -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогенC<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-6</sub>алкокси, OH, аміно, -(C<sub>0-6</sub>алкіл)-SO<sub>p</sub>-(C<sub>1-6</sub>алкіл), нітро, CN, =N-O-C<sub>1-6</sub>алкілу, -O-N=C<sub>1-6</sub>алкілу або галогену, де p має значення 0, 1 або 2, або R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, заміщений фенілом;

R<sup>2</sup> являє собою H, галоген або -C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>3</sup> вибраний з H або галогену.

2. Сполука формули (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

Ar являє собою феніл, тієніл або його оксид;

Y являє собою -COOH, C<sub>1-6</sub>алкіл(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>n</sub>-COOH, -C<sub>3-4</sub>циклоалкіл (C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>m</sub>-COOH, де -C<sub>1-6</sub>алкіл і C<sub>3-4</sub>циклоалкіл необов'язково заміщені галогеном, алкокси, гідрокси або нітрилом, і (C<sub>1-4</sub>алкіл) замісники необов'язково зв'язані з утворенням C<sub>3-4</sub>циклоалкілу; де n має значення 0, 1, 2, 3 або 4, m має значення 0, 1 або 2;

R являє собою H або -C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>1</sup> являє собою H або -C<sub>1-6</sub>алкіл або -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщений незалежно 1-3 замісниками, вибраними з галогенC<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-6</sub>алкокси, OH, аміно, -(C<sub>0-6</sub>алкіл)-SO<sub>p</sub>-(C<sub>1-6</sub>алкіл), нітро, CN, =N-O-C<sub>1-6</sub>алкілу, -O-N=C<sub>1-6</sub>алкілу або галогену, де p має значення 0, 1 або 2;

R<sup>2</sup> являє собою H, галоген або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>3</sup> вибраний з H або галогену.

3. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

Y являє собою -C<sub>3-4</sub>циклоалкіл(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>m</sub>-COOH, де C<sub>3-4</sub>циклоалкіл необов'язково заміщений галогеном, алкокси, гідрокси або нітрилом, і (C<sub>1-4</sub>алкіл) замісники необов'язково зв'язані з утворенням C<sub>3-4</sub>циклоалкілу; де n має значення 0, 1, 2, 3 або 4, m має значення 0, 1 або 2.

4. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

Y являє собою циклопропіл-COOH; і

Ar являє собою феніл.

5. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з -C<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-6</sub>алкокси, OH, аміно, -(C<sub>0-6</sub>алкіл)-SO<sub>p</sub>-(C<sub>1-6</sub>алкіл), нітро, CN, =N-O-C<sub>1-6</sub>алкілу, -O-N=C<sub>1-6</sub>алкілу або галогену.

6. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з -C<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-6</sub>алкокси, OH, аміно, -(C<sub>0-6</sub>алкіл)-SO<sub>p</sub>-(C<sub>1-6</sub>алкіл), нітро, CN, =N-O-C<sub>1-6</sub>алкілу, -O-N=C<sub>1-6</sub>алкілу або галогену.

7. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R являє собою водень.

8. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>2</sup> являє собою водень або -C<sub>1-3</sub>алкіл.

9. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщений метилом або галогеном; і

R являє собою водень.

10. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R<sup>1</sup> являє собою циклопропіл, необов'язково заміщений метилом або галогеном; і

R і R<sup>2</sup> являє собою водень.

11. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R і R<sup>3</sup> являють собою водень;

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщений метилом або галогеном, або -C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 галогенами; і

Ag являє собою феніл.

12. Сполука за п. 11, де

R<sup>2</sup> являє собою водень або галоген; і

Y являє собою -CH<sub>2</sub>-C<sub>3,4</sub>циклоалкіл-COOH або -C<sub>3,4</sub>циклоалкіл-COOH.

13. Сполука за п. 2, яка являє собою

2-(транс)-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}-2-метилпропанову кислоту;

2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-2-метилпропанову кислоту;

3-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-3-метилбутанову кислоту;

{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}(гідроксі)оцтову кислоту;

1-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(цис)-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

5-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбонову кислоту;

1-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

1-ціано-3-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-2,2-диметилциклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-3-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

(цис)-2-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-бром-5'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-3-метил-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-2-метил-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-хлор-3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(цис)-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-3-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-[4-оксо-3-[[5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]аміно]карбоніл]-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-[3-[[2-(метилтіо)етил]аміно]карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-[3-[[2-(метилсульфоніл)етил]аміно]карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-[4-оксо-3-[[2,2,2-трифторетил]аміно]карбоніл]-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{5-[3-3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]феніл}тієн-2-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-[3-[(циклопропілметил)аміно]карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

2-(транс)-{3'-[3-[[1-ціаноциклопропіл]аміно]карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту або

3-{3'-[3-[(ізопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-3-метилбутанову кислоту;

14. Сполука за п. 1, що являє собою

(+)-(транс)-2-{3-фтор-3'-[4-оксо-3-[[2,2,2-трифторетил]аміно]карбоніл]-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту;

1-{3'-[3-[(циклопропіламіно)карбоніл]-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4H)-іл]-біфеніл-4-іл}метилциклобутанкарбонову кислоту;



иклопропанкарбонову кислоту;

2,2-диметил-4-{3'-[4-оксо-3-{{(2,2,2-трифторетил)аміно}карбоніл}-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]біфеніл-4-іл}бутанову кислоту;

2,2-диметил-3-{3'-[4-оксо-3-{{(2,2,2-трифторетил)аміно}карбоніл}-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]біфеніл-4-іл}пропанову кислоту;

(-)-(транс)-2-{3-хлор-3'-[3-{(циклопропіламіно)карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту або

(+)-(транс)-2-{3'-[4-оксо-3-{{(2,2,2-трифторетил)аміно}карбоніл}-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонову кислоту.

15. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

16. Фармацевтична композиція за п. 15, що додатково містить антагоніст рецепторів лейкотриєну, інгібітор біосинтезу лейкотриєну, антагоніст М2/М3, кортикостероїд, антагоніст рецепторів Н1 або агоніст бета-2 адренорецепторів.

17. Фармацевтична композиція за п. 15, що додатково містить селективний інгібітор СОХ-2, статин або NSAID.

18. Спосіб лікування або профілактики астми, хронічного бронхіту, хронічного обструктивного захворювання легенів (COPD), еозинофільної гранульоми, псоріазу і інших доброякісних або злякисних проліферативних шкірних захворювань, ендотоксичного шоку (і пов'язаних з цим станів, таких як ламініт і коліки у коней), септичного шоку, виразкового коліту, хвороби Крона, реперфузійного ураження міокарда і мозку, запального артриту, остеопорозу, хронічного гломерулонефриту, атонічного дерматиту, кропивниці, респіраторного дистрес-синдрому у дорослих, респіраторного дистрес-синдрому у дітей, хронічного обструктивного захворювання легенів у тварин, нецукрового діабету, алергічного риніту, алергічного кон'юнктивіту, весняного кон'юнктивіту, рестенозу артерій, атеросклерозу, нейрогенного запалення, болю, кашлю, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, відторгнення трансплантата і захворювання "трансплантат проти хазяїна", підвищеної секреції шлункової кислоти, сепсису або септичного шоку бактерійного, грибкового або вірусного типу, запалення і опосередкованої цитокінами хронічної дегенерації тканини, остеоартриту, раку, кахексії, м'язової гіпотрофії, депресії, погіршення пам'яті, монополярної депресії, гострого і хронічного нейродегенеративного захворювання із запальними компонентами, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, травми спинного мозку, травми голови, розсіяного склерозу, росту пухлини і інвазії ракової пухлини в нормальні тканини, що включає стадію введення терапевтично ефективної кількості або профілактично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

19. Спосіб поліпшення пізнавальної здатності у здорового суб'єкта, що включає введення безпечної, поліпшуючої пізнавальну здатність кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

20. Спосіб за п. 18, де використовують кількість сполуки, що не викликає у вказаного суб'єкта блювотної реакції.

21. Спосіб за п. 18, де суб'єкт є людиною віком 55 років або старше.

22. Сполука за п. 2, де Y являє собою -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>m</sub>-COOH, де C<sub>3-6</sub>циклоалкіл необов'язково заміщений галогеном, алкокси, гідрокси або нітрилом, і (C<sub>1-4</sub>алкіл) замісники необов'язково зв'язані з утворенням C<sub>3-6</sub>циклоалкілу;

де n має значення 0, 1, 2, 3 або 4, m має значення 0, 1.

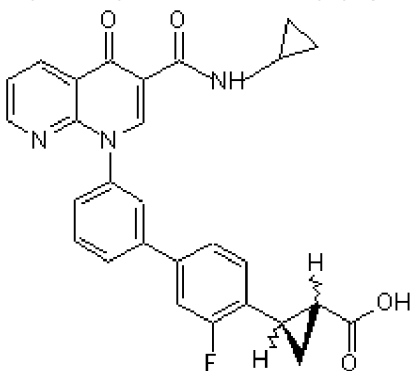
23. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-14 або 22 для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики захворювання за п. 18 або поліпшення пізнавальної здатності у здорового суб'єкта.

24. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-14 або 22 для лікування або профілактики захворювання за п. 18 або поліпшення пізнавальної здатності у здорового суб'єкта.

25. Фармацевтична композиція інгібітора фосфодіестерази-4, що містить прийнятну інгібуючу фосфодіестеразу-4 кількість сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-14 або 22 в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

26.

(-)-2-(Транс)-{3'-[3-{(циклопропіламіно)карбоніл}-4-оксо-1,8-нафтиридин-1(4Н)-іл]-3-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл}циклопропанкарбонова кислота формули



27. Фармацевтична композиція, інгібуюча фосфодіестеразу-4, що містить інгібуючу фосфодіестеразу-4

кількість сполуки за п. 26 в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

5 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 06, 25.03.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 8 2 2 0 8 C 2

U A 8 2 2 0 8 C 2