



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123928** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00

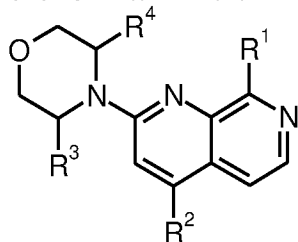
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

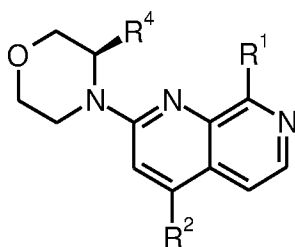
(21) Номер заявки: а 2019 09822	(72) Винахідник(и): Вортманн Ларс (DE), Люккінг Ульріх (DE), Лефранк Жюльєн (DE), Брім Ханс (DE), Коппіц Маркус (DE), Айс Кнут (DE), фон Нусбаум Франц (FR), Бадер Бен'ямін (DE), Венгнер Антьє Маргрет (DE), Зімайстер Герхард (DE), Боне Вільгельм (DE), Лінау Філіп (DE), Грудзінска-Гьобель Йоанна (DE), Мосмайер Дітер (DE), Ебершпехер Уве (DE), Шік Ханс (DE)
(22) Дата подання заявки: 03.08.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 24.06.2021	
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 14179692.0, 15159342.3	
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.08.2014, 17.03.2015	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.02.2020, Бюл.№ 3	(73) Володілець (володільці): БАЙЄР ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany (DE)
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 23.06.2021, Бюл.№ 25	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): а201702047, 03.08.2019	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011/163527 A1, 29.12.2011 WO 2010/073034 A1, 01.07.2010

(54) 2-(МОРФОЛІН-4-ІЛ)-1,7-НАФТИРИДИНИ**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до заміщених 2-(морфолін-4-іл)-1,7-нафтиридинових сполук загальної формули (I) або (Ib):



, (I)



, (Ib)

до способів одержання зазначених сполук, до проміжних сполук, придатних для одержання зазначених сполук, до фармацевтичних композицій і комбінацій, які містять зазначені сполуки, і

UA 123928 C2

до застосування зазначених сполук для приготування фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання, зокрема гіперпроліферативного захворювання, у вигляді єдиного засобу або у комбінації з іншими активними компонентами.

Галузь застосування винаходу

Винахід належить до заміщених 2-(морфолін-4-іл)-1,7-нафтиридинових сполук, способу їх одержання та їх застосування.

Передумови створення винаходу

5 Цілісність геному еукаріотичних клітин забезпечується складними сигнальними шляхами, що називаються відповіддю на пошкодження ДНК (DDR), і множинними механізмами репарації ДНК. При розпізнаванні ушкодження ДНК активація DDR шляхів приводить до арешту клітинного циклу, супресії загальної трансляції, індукування репарації ДНК і, на закінчення, клітинного виживання або некрозу. Білки, які безпосередньо розпізнають аберантні структури ДНК, такі як комплекс MRE11-Rad50-Nbs1, що розпізнає двониткові розриви ДНК шляхом зв'язування з кінцями двониткової ДНК, або RPA (білок реплікації А), що зв'язується з одноланцюговою ДНК, рекрутують і активують більшість вищележачих кіназ шляху DDR, ATM (кіназа, мutowана при атаксії-телеангіектазії), ATR (ATM- і Rad3-споріднена, UniProtKB/Swiss-Prot Q13535) і ДНК-ПКкс (ДНК-залежна протеїнкіназа). В той час як ATM первинно активується двонитковими розривами ДНК, а ДНК-ПКкс головним чином залучена до процесу негомологічного з'єднання кінців при репарації ДНК, ATR відповідає на широкий спектр ушкодження ДНК, включаючи двониткові розриви і ушкодження, зумовлені інтерференцією з реплікацією ДНК. Основні компоненти низхідної передачі сигналів ATM включають Chk2 і p53, в той час, як ATR передача сигналів залучає Chk1 і cdc25, Нокаут гена ATR у мишей є ембріонально летальним, і ATR нокаутні клітини розвивають розриви хромосом і зазнають апоптозу [E.J. Brown, D. Baltimore: ATR disruption leads to chromosomal fragmentation and early embryonic lethality. Genes Dev. 14, 397-402, 2000]. На відміну від цього, ATM не є критично важливою для виживання клітин, хоча ATM нокаутні клітини надчутливі до іонізуючого випромінювання і засобів, які викликають двониткові розриви ДНК.

25 ATR, яка утворює комплекс з ATRIP (ATR-взаємодіючий білок, UniProtKB/Swiss-Prot Q8VXE1), активується головним чином довгими ділянками одноланцюгової ДНК, які генеруються безперервною ДНК-розплітаючою активністю геліказ під час зупинки реплікації. Цей реплікативний стрес з зупиненими реплікативними вилками може індукуватися ультрафіолетовим світлом, деякими хіміотерапевтичними препаратами, гідроксисечовиною або аберантною онкогенною передачею сигналів, що приводить до посиленої ініціації реплікації або стрімкого розвитку її початку. Активація ATR приводить до інгібування клітинного циклу в S або G2 фазі через Chk1-cdc25 шлях і до супресії пізнього розвитку початку реплікації. Клітина отримує час для врегулювання реплікативного стресу і, в кінцевому рахунку, відновлення реплікації після видалення джерела стресу. Оскільки ATR шлях забезпечує виживання клітин після реплікативного стресу, він потенційно сприяє стійкості до хіміотерапії. Таким чином, інгібування активності ATR-кінази може бути придатним для лікування злоякісного новоутворення.

40 В онкогензалежних пухлинних клітинах (наприклад, з мутацією/підвищеною регуляцією Ras, підвищеною регуляцією Myc, надекспресією CyclinE) спостерігався підвищений реплікативний стрес в порівнянні зі здоровими нормальними клітинами. Повідомлялося, що супресія ATR в Ras онкогензалежних клітинах приводила до істотного знищення пухлинних клітин [O. Gilad, BY Nabet і ін.: Combining ATR suppression with oncogenic Ras synergistically increases genomic instability, causing synthetic lethality or tumorigenesis in a dosage-dependent manner. Cancer Res. 70, 9693-9702, 2010].

45 Незважаючи на те, що ATM і ATR головним чином активуються різними типами ушкодження ДНК, їх шляхи передачі сигналів здійснюють деякий взаємний вплив, так що вони можуть, принаймні частково, замінювати функції одна одної. Ці дані дозволяють говорити про деяку селективність до пухлинних клітин фармацевтичного інгібування ATR. Здорова нормальна клітина, яка має шляхи ATM і ATR паралельно, блокується у фазі G1 клітинного циклу при індукованому ушкодженні ДНК навіть за присутності інгібітора ATR. Навпаки, пухлинна клітина, яка найчастіше відчуває дефіцит в ATM і/або p53 передачі сигналів, покладається на шлях ATR і піддається некрозу за присутності інгібітора ATR. Це дає підстави вважати, що інгібітори ATR можна застосовувати для лікування пухлин з дефіцитом передачі сигналів за участю ATM і/або функції p53,

55 Подробиці стосовно DDR передачі сигналів і функціональної ролі ATM і ATR були недавно розглянуті в: E. Fokas, R. Prevo і ін.: Targeting ATR in DNA damage response and cancer therapeutics. Cancer Treatment Rev 40, 109-117, 2014, J.M. Wagner & S.H. Kaufmann: Prospects for the use of ATR inhibitors to treat cancer. Pharmaceuticals 3, 1311-1334, 2010. D. Woods & J.J. Tuchi: Chemotherapy induced DNA damage response. Cancer Biol. Thera. 14, 379-389, 2013, A. Marechal & L. Zou: DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases. Cold Spring Harb. Perspect.

Biol. 5, a012716, 2013, M.K. Zeman & K.A. Cimprich: Causes and consequences of replication stress. Nat. Cell Biol. 16, 2-9, 2014, S. Llona-Minguez, A. Höglund i ін.: Chemical strategies for development of ATR inhibitors. Exp. Rev. Mol. Med. 16, e10, 2014,

Деякі інгібітори ATR-кінази відомі (J. Med. Chem. 2013, 56, 2125-2138; Exp. Rev. Mol. Med. 16, e10, 2014; WO2010054398A1; WO2010071837A1; WO2010073034A1; WO2011143399A1; WO2011143419A1; WO2011143422A1; WO2011143423A2; WO2011143425A2; WO2011143426A1; WO2011154737A1; WO2011163527A1; WO2012138938A1; WO2012178123A1; WO2012178124A1; WO2012178125A1; WO2013049719A1; WO2013049720A1; WO2013049722A1; WO2013049859A1; WO2013071085A1; WO2013071088A1; WO2013071090A1; WO2013071093A1; WO2013071094A1; WO2013152298A1; WO2014062604A1; WO2014089379A1; WO2014143240).

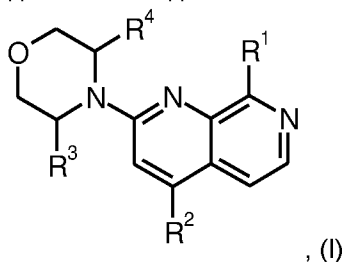
WO 0058307 описує арил-конденсовані 2,4-дизаміщені піридини як ліганди NK3 рецептора. Однак, 1,7-нафтиридинові сполуки прикладами не підтверджені.

WO 2006039718 описує арильні азотовмісні біциклическі сполуки для профілактики і лікування опосередкованих протеїнкіназами захворювань. Однак, 1,7-нафтиридинові сполуки прикладами не підтверджені.

WO 2008017461 i Journal of Medicinal Chemistry 2011, 54(22), 7899-7910 описують 1,7-нафтиридинові похідні як інгібітори p38 MAP-кінази. 8-ме положення 1,7-нафтиридинових похідних заміщене фенільним кільцем. Прикладами не підтверджені 1,7-нафтиридинові сполуки, які заміщені гетероарильною групою в 8-му положенні 1,7-нафтиридину.

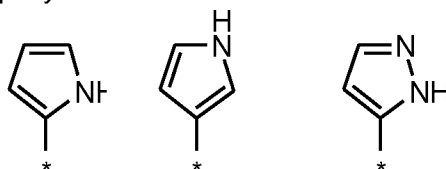
Існує необхідність в розробці інгібіторів ATR для лікування захворювань, зокрема гіперпроліферативних захворювань. Задача, яка вирішується даним винаходом, полягає в забезпеченні додаткових сполук, які інгібують ATR. Несподівано було виявлено, що 2-(морфолін-4-іл)-1,7-нафтиридинові загальної формули (I) або (Ib) інгібують ATR.

Відповідно до першого аспекту даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I):



в якій:

R¹ являє собою групу, вибрану з:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R² являє собою водень, галоген, -NR⁷R⁸, CN, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкеніл, феніл, гетероарил, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -SiR¹⁰R¹¹R¹², -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰ або -(PO)(R¹⁰)₂,

де кожний C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, галогеном, OH, -NR⁷R⁸, C₁-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним один або декілька разів гідроксилом або фенілом, C₁-C₆-галогеналкілом, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₆-циклоалкілом, 3-6-членним гетероциклоалкілом, фенілом, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -NR⁷(CO)R¹⁰, -NR⁸(CO)OR⁷, -NR⁸(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰, -(PO)(R¹⁰)₂ або гетероарильною групою, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, C₁-C₄-алкілом;

де кожний 4-10-членний гетероциклоалкеніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкілом;

R³, R⁴ являють собою, незалежно один від одного, водень або метил;

R⁷, R⁸ являють собою, незалежно один від одного, водень, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл або

феніл, де феніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, галогеном; або

R⁷ і R⁸ разом являють собою 4-, 5-, 6- або 7-членну циклічну аміногрупу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно один від одного, замісником, вибраним з C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, де зазначена 4-, 5-, 6- або 7-членна циклічна аміногрупа
5 необов'язково містить один додатковий гетероатом, вибраний з групи, що складається з O, N і S;

R⁹ являє собою C₁-C₄-алкіл або феніл, де кожний C₁-C₄-алкіл або феніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R¹³;

R¹⁰ являє собою C₁-C₄-алкіл; або

R⁹ і R¹⁰ разом, у випадку групи -N=(SO)R⁹R¹⁰, являють собою 5-8-членну гетероциклоалкілну групу;

R¹¹ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸ або CN;

R¹² являє собою водень або C₁-C₄-алкіл;

R¹³ являє собою галоген, OH, -NR⁷R⁸, CN, NO₂, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, -(CO)OR⁷ або -(CO)NR⁷R⁸; або їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати або солі, або суміші таких.

Терміни, згадані в даному тексті, мають наступні значення:

Термін "атом галогену", "галоген-" або "Hal-" слід розуміти як такий, що означає атом фтору, хлору, бромов або йоду.

Термін "C₁-C₆-алкіл" слід розуміти як такий, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну вуглеводневу групу, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, наприклад, групу: метил, етил, пропіл, бутил, пентил, гексил, ізопропіл, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, ізопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-етилпропіл, 1,2-диметилпропіл, нео-пентил, 1,1-диметилпропіл, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-етилбутил, 1-етилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил або 1,2-диметилбутил, або її ізомер. Зокрема, зазначена група містить 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю ("C₁-C₄-алкіл"), наприклад, означає групу метил, етил, пропіл, бутил, ізопропіл, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, більш конкретно 1, 2 або 3 атоми вуглецю ("C₁-C₃-алкіл"), наприклад, означає групу метил, етил, н-пропіл або ізопропіл.

Термін "C₁-C₆-галогеналкіл" слід розуміти як такий, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну вуглеводневу групу, де термін "C₁-C₆-алкіл" визначений вище, і в якій один або декілька атомів водню замінені на атоми галогену, однаково або по-різному, тобто один атом галогену є незалежним від іншого. Зокрема, зазначений атом галогену означає F. Зазначена C₁-C₆-галогеналкільна група означає, наприклад, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃ або -CH₂CF₃.

Термін "C₁-C₄-гідроксіалкіл" слід розуміти як такий, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну вуглеводневу групу, де термін "C₁-C₄-алкіл" визначений вище, і в якій один або декілька атомів водню замінені на гідроксигрупи, наприклад, означає групу гідроксиметил, 1-гідроксіетил, 2-гідроксіетил, 1,2-дигідроксіетил, 3-гідроксипропіл, 2-гідроксипропіл, 2,3-дигідроксипропіл, 1,3-дигідроксипропан-2-іл, 3-гідрокси-2-метилпропіл, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 1-гідрокси-2-метилпропіл.

Термін "C₁-C₆-алкокси" слід розуміти як такий, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну, вуглеводневу групу формули -O-алкіл, де термін "алкіл" визначений вище, наприклад, означає групу метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, пентокси, ізопентокси або н-гексокси, або її ізомер. Зокрема, зазначений "C₁-C₆-алкокси" може містити 1, 2, 3, 4 або 5 атомів вуглецю ("C₁-C₅-алкокси"), переважно 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю ("C₁-C₄-алкокси").

Термін "C₁-C₆-галогеналкокси" слід розуміти як такий, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну C₁-C₆-алкокси групу відповідно до визначення, наведеного вище, в якій один або декілька атомів водню замінені, однаково або по-різному, на атоми галогену. Зокрема, зазначений атом галогену означає F. Зазначена C₁-C₆-галогеналкокси група означає, наприклад, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃ або -OCH₂CF₃.

Термін "C₂-C₆-алкеніл" слід розуміти як такий, що означає лінійну або розгалужену, одновалентну вуглеводневу групу, яка містить один або декілька подвійних зв'язків, і яка містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, або 2, 3 або 4 атоми вуглецю ("C₂-C₄-алкеніл"), зокрема 2 або 3 атоми вуглецю ("C₂-C₃-алкеніл"), при цьому слід розуміти, що, у випадку, якщо зазначена алкенільна група містить більш ніж один подвійний зв'язок, то зазначені подвійні зв'язки можуть бути ізольованими або спряженими один з одним. Зазначена алкенільна група означає, наприклад, групу вініл, аліл, (E)-2-метилвініл, (Z)-2-метилвініл, гомоаліл, (E)-бут-2-еніл, (Z)-бут-

2-еніл, (E)-бут-1-еніл, (Z)-бут-1-еніл, пент-4-еніл, (E)-пент-3-еніл, (Z)-пент-3-еніл, (E)-пент-2-еніл, (Z)-пент-2-еніл, (E)-пент-1-еніл, (Z)-пент-1-еніл, гекс-5-еніл, (E)-гекс-4-еніл, (Z)-гекс-4-еніл, (E)-гекс-3-еніл, (Z)-гекс-3-еніл, (E)-гекс-2-еніл, (Z)-гекс-2-еніл, (E)-гекс-1-еніл, (Z)-гекс-1-еніл, ізопропеніл, 2-метилпроп-2-еніл, 1-метилпроп-2-еніл, 2-метилпроп-1-еніл, (E)-1-метилпроп-1-еніл, (Z)-1-метилпроп-1-еніл, 3-метилбут-3-еніл, 2-метилбут-3-еніл, 1-метилбут-3-еніл, 3-метилбут-2-еніл, (E)-2-метилбут-2-еніл, (Z)-2-метилбут-2-еніл, (E)-1-метилбут-2-еніл, (Z)-1-метилбут-2-еніл, (E)-3-метилбут-1-еніл, (Z)-3-метилбут-1-еніл, (E)-2-метилбут-1-еніл, (Z)-2-метилбут-1-еніл, (E)-1-метилбут-1-еніл, (Z)-1-метилбут-1-еніл, 1,1-диметилпроп-2-еніл, 1-етилпроп-1-еніл, 1-пропілвініл, 1-ізопропілвініл, 4-метилпент-4-еніл, 3-метилпент-4-еніл, 2-метилпент-4-еніл, 1-метилпент-4-еніл, 4-метилпент-3-еніл, (E)-3-метилпент-3-еніл, (Z)-3-метилпент-3-еніл, (E)-2-метилпент-3-еніл, (Z)-2-метилпент-3-еніл, (E)-1-метилпент-3-еніл, (Z)-1-метилпент-3-еніл, (E)-4-метилпент-2-еніл, (Z)-4-метилпент-2-еніл, (E)-3-метилпент-2-еніл, (Z)-3-метилпент-2-еніл, (E)-2-метилпент-2-еніл, (Z)-2-метилпент-2-еніл, (E)-1-метилпент-2-еніл, (Z)-1-метилпент-2-еніл, (E)-4-метилпент-1-еніл, (Z)-4-метилпент-1-еніл, (E)-3-метилпент-1-еніл, (Z)-3-метилпент-1-еніл, (E)-2-метилпент-1-еніл, (Z)-2-метилпент-1-еніл, (E)-1-метилпент-1-еніл, (Z)-1-метилпент-1-еніл, 3-етилбут-3-еніл, 2-етилбут-3-еніл, 1-етилбут-3-еніл, (E)-3-етилбут-2-еніл, (Z)-3-етилбут-2-еніл, (E)-2-етилбут-2-еніл, (Z)-2-етилбут-2-еніл, (E)-1-етилбут-2-еніл, (Z)-1-етилбут-2-еніл, (E)-3-етилбут-1-еніл, (Z)-3-етилбут-1-еніл, 2-етилбут-1-еніл, (E)-1-етилбут-1-еніл, (Z)-1-етилбут-1-еніл, 2-пропілпроп-2-еніл, 1-пропілпроп-2-еніл, 2-ізопропілпроп-2-еніл, 1-ізопропілпроп-2-еніл, (E)-2-пропілпроп-1-еніл, (Z)-2-пропілпроп-1-еніл, (E)-1-пропілпроп-1-еніл, (Z)-1-пропілпроп-1-еніл, (E)-2-ізопропілпроп-1-еніл, (Z)-2-ізопропілпроп-1-еніл, (E)-1-ізопропілпроп-1-еніл, (Z)-1-ізопропілпроп-1-еніл, (E)-3,3-диметилпроп-1-еніл, (Z)-3,3-диметилпроп-1-еніл, 1-(1,1-диметилетил)етеніл, бута-1,3-дієніл, пента-1,4-дієніл, гекса-1,5-дієніл або метилгексадієніл. Зокрема, зазначена група означає вініл або аліл.

Термін "C₃-C₁₀-циклоалкіл" слід розуміти як такий, що означає насичене, одновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю ("C₃-C₁₀-циклоалкіл"). Зазначена C₃-C₁₀-циклоалкільна група означає, наприклад, моноциклічне вуглеводневе кільце, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл або циклодецил, або біциклічне вуглеводневе кільце, наприклад, пергідропенталеніленове або декалінове кільце. Зокрема, зазначене кільце містить 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю ("C₃-C₆-циклоалкіл") і переважно означає циклопропіл.

Термін "3-10-членний гетероциклоалкіл" слід розуміти як такий, що означає насичене, одновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 атомів вуглецю, і одну або декілька груп, що містять гетероатом, вибраних з C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, де R^a являє собою атом водню, або C₁-C₆-алкільну або C₁-C₆-галогеналкільну групу; причому зазначена гетероциклоалкільна група може бути приєднана до іншої частини молекули через будь-який з атомів вуглецю або, якщо присутній, атом азоту.

Зокрема, зазначений 3-10-членний гетероциклоалкіл може містити 2, 3, 4 або 5 атомів вуглецю, і одну або декілька згаданих вище груп, що містять гетероатом ("3-6-членний гетероциклоалкіл"), більш конкретно зазначений гетероциклоалкіл може містити 4 або 5 атомів вуглецю, і одну або декілька згаданих вище груп, що містять гетероатом ("5-6-членний гетероциклоалкіл").

Зокрема, без обмеження перерахований, зазначений гетероциклоалкіл може являти собою, наприклад, 4-членне кільце, таке як азетидиніл, оксетаніл, або 5-членне кільце, таке як тетрагідрофураніл, діоксолініл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піролініл, або 6-членне кільце, таке як тетрагідропіраніл, піперидиніл, морфолініл, дитіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл або тритіаніл, або 7-членне кільце, таке як діазепанільне кільце. Необов'язково, зазначений гетероциклоалкіл може бути бензоконденсованим. Переважно, 3-6-членний гетероциклоалкіл означає тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або піперазиніл.

Зазначений гетероциклоалкіл може бути біциклічним, таким як, без обмеження перерахованим, 5,5-членне кільце, наприклад, гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-ільне кільце, або 5,6-членне біциклічне кільце, наприклад, гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-ільне кільце.

Як згадано вище, зазначене кільце, що містить атом азоту, може бути частково ненасиченим, тобто воно може містити один або декілька подвійних зв'язків, таким як, наприклад, без обмеження перерахованим, 2,5-дигідро-1H-піролільне, 4H-[1,3,4]тіадіазинільне, 4,5-дигідрооксазолільне, або 4H-[1,4]тіазинільне кільце, або воно може бути бензоконденсованим, таким як, наприклад, без обмеження перерахованим, дигідроізохінолінільне кільце.

Термін "3-10-членний гетероциклоалкокси" формули -O-гетероциклоалкіл, де термін "гетероциклоалкіл" визначений вище, слід розуміти як такий, що означає насичене,

одновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 атомів вуглецю, і одну або декілька груп, що містять гетероатом, вибраних з C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, де R^a являє собою атом водню, C₁-C₆-алкільну або C₁-C₆-галогеналкільну групу, і яке приєднано до іншої частини молекули через атом кисню, наприклад піролідінокси, тетрагідрофуранокси або тетрагідропіранокси.

Термін "4-10-членний гетероциклоалкеніл" слід розуміти як такий, що означає ненасичене, одновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 атомів вуглецю і одну або декілька груп, що містять гетероатом, вибраних з C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, де R^a являє собою атом водню, або C₁-C₆-алкільну або C₁-C₆-галогеналкільну групу; причому зазначена гетероциклоалкенільна група може бути приєднана до іншої частини молекули через будь-який з атомів вуглецю або, якщо присутній, атом азоту. Приклади зазначеного гетероциклоалкенілу можуть містити один або декілька подвійних зв'язків, як, наприклад, 4H-піранільна, 2H-піранільна, 3,6-дигідро-2H-піран-4-ільна, 3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-ільна, 1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-ільна, 3H-діазиринільна, 2,5-дигідро-1H-піролінільна, [1,3]діоксолільна, 4H-[1,3,4]тіадіазинільна, 2,5-дигідрофуранільна, 2,3-дигідрофуранільна, 2,5-дигідротіофенільна, 2,3-дигідротіофенільна, 4,5-дигідрооксазолільна, 4H-[1,4]тіазинільна або 5,6-дигідроімідазо[1,2-a]піразин-7(8H)-ільна група, або вони можуть бути бензоконденсованими.

Термін "гетероарил" слід розуміти як такий, що означає одновалентну, моноциклічну, біциклічну або трициклічну ароматичну кільцеву систему, яка містить 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 кільцевих атомів ("5-14-членна гетероарильна" група), 5 або 6, або 9, або 10 кільцевих атомів ("5-10-членна гетероарильна" група) або, зокрема, 5 або 6 кільцевих атомів ("5-6-членна гетероарильна" група), і яка містить принаймні один гетероатом, які можуть бути однаковими або різними, якщо їх декілька, де зазначений гетероатом є таким, як кисень, азот або сірка, і, крім того, в кожному випадку може бути бензоконденсованою. Зокрема, гетероарил вибирають з тієнілу, фуранілу, піролілу, оксазолілу, тіазолілу, імідазолілу, піразолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, оксадіазолілу, триазолілу, тіадіазолілу, тіа-4H-піразолілу і т.д., і їх бензопохідних, таких як, наприклад, бензофураніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, індазоліл, індоліл, ізоіндоліл і т.д.; або піридилу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, триазинілу і т.д., і їх бензопохідних, таких як, наприклад, хінолініл, хіназолініл, ізохінолініл і т.д.; або азоцинілу, індолізинілу, пуринілу і т.д., і їх бензопохідних; або цінолінілу, фталазинілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, нафтіпиринілу, птеридинілу, карбазолілу, акридинілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксазинілу, ксантенілу, оксепінілу або 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-ілу і т.д.

Загалом, і якщо не зазначено інше, гетероарильні або гетероарилєнові радикали включає всі можливі їх ізомерні форми, наприклад, їх позиційні ізомери. Таким чином, для деякого ілюстративного необмежуючого прикладу, термін піридиніл або піридинілен включає піридин-2-іл, піридин-2-ілен, піридин-3-іл, піридин-3-ілен, піридин-4-іл і піридин-4-ілен; або термін тієніл або тієнілен включає тієн-2-іл, тієн-2-ілен, тієн-3-іл і тієн-3-ілен.

Термін "C₁-C₆", використовуваний по всьому даному тексту, наприклад, в контексті визначення "C₁-C₆-алкілу", "C₁-C₆-галогеналкілу", "C₁-C₆-алкокси" або "C₁-C₆-галогеналкокси", слід розуміти як такий, що означає алкільну групу, що містить кінцеве число атомів вуглецю від 1 до 6, тобто 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Крім того, слід розуміти, що зазначений термін "C₁-C₆" слід інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому, наприклад C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅; зокрема C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; більш конкретно C₁-C₄; у випадку "C₁-C₆-галогеналкілу" або "C₁-C₆-галогеналкокси" ще більш конкретно C₁-C₂.

Подібним чином, в цілях даного документа, термін "C₂-C₆", використовуваний по всьому даному тексту, наприклад, в контексті визначень "C₂-C₆-алкенілу" і "C₂-C₆-алкінілу", слід розуміти як такий, що означає алкенільну групу або алкінільну групу, що містить кінцеве число атомів вуглецю від 2 до 6, тобто 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Крім того, слід розуміти, що зазначений термін "C₂-C₆" слід інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому, наприклад C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; зокрема C₂-C₃.

Крім того, в цілях даного документа, термін "C₃-C₆", використовуваний по всьому даному тексту, наприклад, в контексті визначення "C₃-C₆-циклоалкілу", слід розуміти як такий, що означає циклоалкільну групу, що містить кінцеве число атомів вуглецю від 3 до 6, тобто 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Крім того, слід розуміти, що зазначений термін "C₃-C₆" слід інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому, наприклад C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; зокрема C₃-C₆.

Крім того, в цілях даного документа, термін "C₂-C₄", використовуваний по всьому даному тексту, наприклад, в контексті визначення "C₂-C₄-алкенілу", слід розуміти як такий, що означає

алкенільну групу, що містить кінцеве число атомів вуглецю від 2 до 4, тобто 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Крім того, слід розуміти, що зазначений термін "C₂-C₄" слід інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому, наприклад C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₄.

Термін "заміщений" означає, що один або декілька атомів водню на позначеному атомі замінені замісником, вибраним із зазначеної групи, за умови, що нормальна валентність позначеного атома при існуючих обставинах не перевищується, і що заміщення приводить до стабільної сполуки. Допустимі тільки такі комбінації замісників і/або змінних, які приводять до одержання стабільних сполук.

Термін "необов'язково заміщений" означає необов'язкове заміщення визначеними групами, радикалами або фрагментами.

Замісник кільцевої системи означає замісник, приєднаний до ароматичної або неароматичної кільцевої системи, який, наприклад, замінює доступний водень на кільцевій системі.

В цілях даного документа, термін "один або декілька", наприклад, у визначенні замісників сполук загальних формул даного винаходу, слід розуміти як такий, що означає "один, два, три, чотири або п'ять, зокрема один, два, три або чотири, більш конкретно один, два або три, ще більш конкретно один або два".

Винахід також включає всі придатні ізотопні варіанти сполуки винаходу. Ізотопний варіант сполуки винаходу визначається як такий, в якому принаймні один атом замінений на атом, що має той же атомний номер, але атомну масу, яка відрізняється від атомної маси, що звичайно або переважно зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути введені в сполуку винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору, бром і йоду, такі як ²H (дейтерій), ³H (тритій), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I і ¹³¹I, відповідно. Визначені ізотопні варіанти сполуки винаходу, наприклад, ті, в які введені один або декілька радіоактивних ізотопів, таких як ³H або ¹⁴C, є придатними для досліджень розподілу в тканинах ліків і/або субстрату. Мічені тритієм і вуглецем-14, тобто ¹⁴C, ізотопи кращі, зокрема, через їх легкість одержання і здатність до виявлення. Крім того, заміщення ізотопами, такими як дейтерій, може приводити до певних терапевтичних переваг в результаті більш високої метаболічної стабільності, наприклад, збільшеному *in vivo* періоду напіврозпаду або зниженим необхідним дозам, і отже, може бути кращим при деяких обставинах. Ізотопні варіанти сполуки винаходу, як правило, можуть бути одержані за допомогою звичайних методик, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад, за допомогою ілюстративних способів або способів одержання, описаних в прикладах нижче, використовуючи відповідні ізотопні варіанти придатних реагентів.

Якщо в даній заявці використовується форма множини слів - сполуки, солі, поліморфи, гідрати, сольвати і т. ін., це також слід розуміти як одну сполуку, сіль, поліморф, ізомер, гідрат, сольват або т. ін.

Під "стабільною сполукою" або "стабільною структурою" мають на увазі сполуку, яка досить стійка, щоби витримати виділення до придатного ступеня чистоти з реакційної суміші, і приготування з неї ефективного терапевтичного засобу.

Сполуки даного винаходу можуть містити один або декілька асиметричних центрів, залежно від місця розташування і природи різних бажаних замісників. Асиметричні атоми вуглецю можуть бути присутніми в (R) або (S) конфігурації, що приводить до рацемічних сумішей у випадку одного асиметричного центру, і діастереомерних сумішей у випадку декількох асиметричних центрів. В деяких випадках, асиметрія також може бути присутньою внаслідок обмеженого обертання навколо даного зв'язку, наприклад, центрального зв'язку, прилеглого до двох заміщених ароматичних кілець зазначених сполук.

Сполуки даного винаходу можуть містити атоми сірки, які є асиметричними, як, наприклад, в асиметричній сульфоксидній або сульфоксидній групі структури:



де * вказує атоми, до яких може бути приєднана інша частина молекули.

Замісники на кільці також можуть бути присутніми або в цис-, або в транс-формі. Передбачається, що всі такі конфігурації (включаючи енантіомери і діастереомери), включені в рамки даного винаходу.

Кращими сполуками є ті, які продукують більш бажану біологічну активність. Відокремлені,

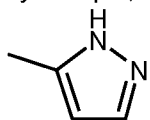
чисті або частково очищені ізомери і стереоізомери або рацемічні або діастереомерні суміші сполук даного винаходу також включені в рамки даного винаходу. Очистку і розділення таких речовин можна виконати за допомогою стандартних методів, відомих в даній галузі техніки.

Оптичні ізомери можна одержати шляхом розділення рацемічних сумішей відповідно до звичайних способів, наприклад шляхом утворення діастереоізомерних солей з використанням оптично активної кислоти або основи, або утворення ковалентних діастереомерів. Прикладами придатних кислот є винна, діацетилвинна, дитолуілвинна і камфорсульфонова кислота. Суміші діастереоізомерів можуть бути розділені на їх окремі діастереомери на основі їх фізичних і/або хімічних відмінностей за допомогою методів, відомих в даній галузі, наприклад, за допомогою хроматографії або фракційної кристалізації. Оптично активні основи або кислоти потім вивільняють з розділених діастереоізомерних солей. Інший спосіб розділення оптичних ізомерів включає використання хіральної хроматографії (наприклад, хіральних ВЕРХ колонок), зі звичайною дериватизацією або без неї, оптимально вибраною для максимального розділення енантіомерів. Придатні хіральні ВЕРХ колонки виробляє фірма Daicel, наприклад, Chiralcel OD і Chiralcel OJ, серед багатьох інших, що вибираються звичайно. Також придатні методи ферментативного розділення, з дериватизацією або без неї. Оптично активні сполуки даного винаходу також можна одержати за допомогою хірального синтезу, що використовує оптично активні вихідні речовини.

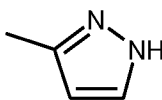
З метою розмежувати один від одного різні типи ізомерів, дається посилання на правила ІЮПАК, розділ E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Даний винахід включає всі можливі стереоізомери сполук даного винаходу у вигляді окремих стереоізомерів, або у вигляді будь-якої суміші зазначених стереоізомерів, наприклад, R- або S-ізомерів, або E- або Z-ізомерів, в будь-якому співвідношенні. Виділення окремого стереоізомера, наприклад, окремого енантіомера або окремого діастереомера, сполуки даного винаходу можна досягти за допомогою будь-якого придатного методу рівня техніки, такого як, наприклад, хроматографія, особливо хіральна хроматографія.

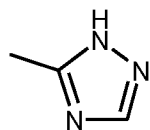
Крім того, сполуки даного винаходу можуть існувати у вигляді таутомерів. Наприклад, будь-яка сполука даного винаходу, яка як гетероарильну групу містить піразольний фрагмент, наприклад, може існувати у вигляді 1H-таутомера або 2H-таутомера, або навіть суміші будь-яких кількостей двох таутомерів, а яка містить триазольний фрагмент - наприклад, у вигляді 1H-таутомера, 2H-таутомера або 4H-таутомера, або навіть суміші будь-яких кількостей зазначених 1H-, 2H- і 4H- таутомерів, а саме:



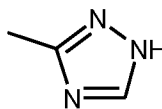
1H-таутомер



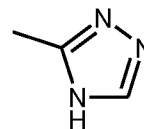
2H-таутомер



1H-таутомер



2H-таутомер



4H-таутомер

Даний винахід включає всі можливі таутомери сполук даного винаходу у вигляді окремих таутомерів або у вигляді будь-якої суміші зазначених таутомерів, в будь-якому співвідношенні.

Крім того, сполуки даного винаходу можуть існувати у вигляді N-оксидів, які визначаються тим, що принаймні один атом азоту сполук даного винаходу окиснений. Даний винахід включає всі такі можливі N-оксиди.

Даний винахід також належить до придатних форм сполук, розкритих в даній заявці, таких як метаболіти, гідрати, сольвати, проліки, солі, зокрема фармацевтично прийнятні солі і продукти спільного осадження.

Сполуки даного винаходу можуть існувати у вигляді гідрату або у вигляді сольвату, де сполуки даного винаходу містять полярні розчинники, зокрема воду, метанол або етанол, наприклад, як структурний елемент кристалічної решітки сполук. Кількість полярних розчинників, зокрема води, може знаходитися в стехіометричному або нестехіометричному співвідношенні. У випадку стехіометричних сольватів, наприклад гідрату, можливі, гемі- (напів-),

моно-, сескві-, ди-, три-, тетра-, пента- і т.д. сольвати або гідрати, відповідно. Даний винахід включає всі такі гідрати або сольвати.

Крім того, сполуки даного винаходу можуть існувати у вільній формі, наприклад, у вигляді вільної основи, або у вигляді вільної кислоти, або у вигляді цвітеріона, або можуть існувати в формі солі. Зазначена сіль може бути будь-якої сіллю, або органічною, або неорганічною сіллю приєднання, зокрема будь-якою фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною сіллю приєднання, звичайно використовуваною в фармацевтичній справі.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" належить до відносно нетоксичної солі приєднання неорганічної або органічної кислоти до сполуки даного винаходу. Наприклад, див. S. M. Berge, і ін. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Придатна фармацевтично прийнятна сіль сполук даного винаходу може являти собою, наприклад, сіль приєднання кислоти до сполуки даного винаходу, що несе атом азоту, наприклад, в ланцюгу або в кільці, який є достатньо основним, таку як сіль приєднання з неорганічною кислотою, такою як, наприклад, соляна, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана, бісірчана, фосфорна або азотна кислота, або з органічною кислотою, такою як, наприклад, мурашина, оцтова, ацетооцтова, піровиноградна, трифтороцтова, пропіонова, масляна, гексанова, гептанова, ундеканова, лауринова, бензойна, саліцилова, 2-(4-гідроксибензоїл)-бензойна, камфорна, корична, циклопентанпропіонова, диглюконова, 3-гідрокси-2-нафтойна, нікотинова, памоева, пектинова, надсірчана, 3-фенілпропіонова, пікринова, півалева кислота, 2-гідроксіетансульфонат, ітаконова, сульфамінова, трифторметансульфонова, додецилсірчана, етансульфонова, бензолсульфонова, паратолуолсульфонова, метансульфонова, 2-нафталінсульфонова, нафталіндисульфорова, камфорсульфонова кислота, лимонна, винна, стеаринова, молочна, щавлева, малонна, бурштинова, яблучна, адипінова, альгінова, малеїнова, фумарова, D-глюконова, мигдальна, аскорбінова, глюкогоптанова, гліцерофосфорна, аспарагінова, сульфосаліцилова, гемісірчана або тіоціанова кислота.

Крім того, інша придатна фармацевтично прийнятна сіль сполуки даного винаходу, яка є в достатній мірі кислотою, являє собою сіль лужного металу, наприклад, сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу, наприклад, сіль кальцію або магнію, сіль амонію або сіль з органічною основою, яка дає фізіологічно прийнятний катіон, наприклад, сіль з N-метилглюкаміном, диметилглюкаміном, етилглюкаміном, лізином, дициклогексиламіном, 1,6-гексадіаміном, етаноламіном, глюкозаміном, саркозином, серином, трис-гідроксиметиламінометаном, амінопропандіолом, основою Совака, 1-аміно-2,3,4-бутантриолом. Крім того, групи, що містять основний азот, можуть бути кватернізовані такими реагентами, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, -броміди і -йодиди; діалкілсульфати, подібні диметил-, діетил- і дибутилсульфату; і діамілсульфати, довголанцюгові галогеніди, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, -броміди і -йодиди, аралкілгалогеніди, подібні бензил- і фенетилбромідам, і інші.

Спеціалісти в даній галузі техніки далі визнають, що солі приєднання кислот до заявлених сполук можна одержати за реакцією сполук з відповідною неорганічною або органічною кислотою за допомогою будь-якого з ряду відомих способів. Альтернативно, солі лужних і лужноземельних металів з кислотними сполуками винаходу одержують за реакцією сполук винаходу з придатною основою за допомогою множини відомих способів.

Даний винахід включає всі можливі солі сполук даного винаходу у вигляді окремих солей, або у вигляді будь-якої суміші зазначених солей, в будь-якому співвідношенні.

Більше того, даний винахід включає всі можливі кристалічні форми, або поліморфи, сполук даного винаходу, або у вигляді окремих поліморфів, або у вигляді суміші з більш ніж одного поліморфа, в будь-якому співвідношенні.

Коли радикали у сполуках даного винаходу є заміщеними, згадані радикали, якщо не зазначено інше, можуть бути моно- або полізаміщеними. В контексті даного винаходу, всі радикали, які зустрічаються більше одного разу, визначаються незалежно один від одного. Заміщення одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками є кращим.

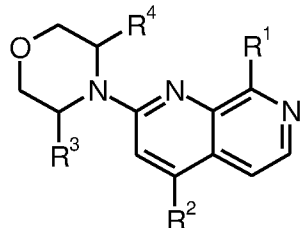
В контексті даного винаходу, термін "лікування" або "лікувати" включає інгібування, затримку, контроль, полегшення, послаблення, обмеження, зниження, пригнічення, подолання або виліковування захворювання (термін "захворювання" включає, але не обмежується, стан, порушення, пошкодження або проблему зі здоров'ям), або розвитку, перебігу або прогресування таких станів і/або симптомів таких станів. Термін "терапія" розуміють у даній заявці як синонім терміну "лікування".

Терміни "попередження", "профілактика" або "запобігання" в контексті даного винаходу застосовуються як синоніми і належать до усунення або зниження ризику появи, прояву,

страждання від або наявності захворювання або розвитку або прогресування таких станів і/або симптомів таких станів.

Лікування або попередження захворювання може бути частковим або повним.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I):

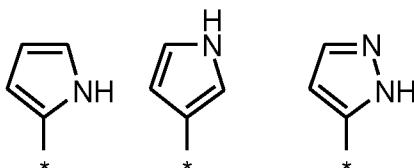


, (I)

5

в якій:

R¹ собою групу, вибрану з:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

10 R² являє собою водень, галоген, -NR⁷R⁸, CN, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкеніл, феніл, гетероарил, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -SiR¹⁰R¹¹R¹², -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰ або -(PO)(R¹⁰)₂,

15 де кожний C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, галогеном, OH, -NR⁷R⁸, C₁-C₆-алкілом, 3-6-членним гетероциклоалкілом, 4-6-членним гетероциклоалкенілом, фенілом, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -NR⁷(CO)R¹⁰, -NR⁸(CO)OR⁷, -NR⁸(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰, -(PO)(R¹⁰)₂ або гетероарильною групою, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, C₁-C₄-алкілом;

де кожний 4-10-членний гетероциклоалкеніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкілом;

R³, R⁴ являють собою, незалежно один від одного, водень або метил;

25 R⁷, R⁸ являють собою, незалежно один від одного, водень або C₁-C₆-алкіл; або

R⁷ і R⁸ разом являють собою 4-, 5-, 6- або 7-членну циклічну аміногрупу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно один від одного, замісником, вибраним з C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, де зазначена 4-, 5-, 6- або 7-членна циклічна аміногрупа необов'язково містить один додатковий гетероатом, вибраний з групи, що складається з O, N і S;

30 R⁹ являє собою C₁-C₄-алкіл або феніл, де кожний C₁-C₄-алкіл або феніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R¹³;

R¹⁰ являє собою C₁-C₄-алкіл; або

35 R⁹ і R¹⁰ разом, у випадку групи -N=(SO)R⁹R¹⁰, являють собою 5-8-членну гетероциклоалکیلну групу;

R¹¹ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸ або CN;

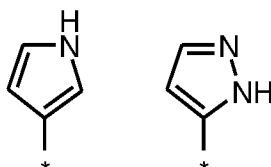
R¹² являє собою водень або C₁-C₄-алкіл;

R¹³ являє собою галоген, OH, -NR⁷R⁸, CN, NO₂, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, -(CO)OR⁷ або -(CO)NR⁷R⁸;

40 або їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати або солі, або суміші таких.

Відповідно до іншого варіанту здійснення даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I), зазначеної вище, в якій:

R¹ являє собою групу, вибрану з:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R^2 являє собою водень, фтор, хлор, CN, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси, 3-6-членний гетероциклоалкокси, C_2 - C_4 -алкеніл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, 3-6-членний гетероциклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкеніл, феніл, 5-6-членний гетероарил, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$,

де кожний C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси, 3-6-членний гетероциклоалкокси, C_2 - C_4 -алкеніл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, 3-6-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, фтором, хлором, OH, $-NR^7R^8$, C_1 - C_4 -алкілом, 5-членним гетероциклоалкілом, фенілом, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$ або 5-6-членною гетероарильною групою, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, C_1 - C_4 -алкілом;

де кожний 4-6-членний гетероциклоалкеніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, C_1 - C_4 -алкілом;

R^3 , R^4 являють собою, незалежно один від одного, водень або метил;

R^7 , R^8 являють собою, незалежно один від одного, водень або C_1 - C_4 -алкіл;

R^9 являє собою C_1 - C_4 -алкіл;

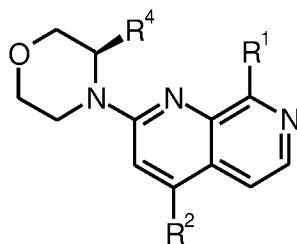
R^{10} являє собою C_1 - C_4 -алкіл; або

R^9 і R^{10} разом, у випадку групи $-N=(SO)R^9R^{10}$, являють собою 6-членну гетероциклоалкільну групу;

R^{11} являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл, $-(CO)OR^7$;

або їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати або солі, або суміші таких.

Відповідно до іншого варіанту здійснення даний винахід охоплює сполуки загальної формули (Ib):

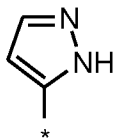


, (Ib)

в якій R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) вище або нижче.

Відповідно до іншого варіанту здійснення даний винахід охоплює сполуки загальної формули (Ib), в якій

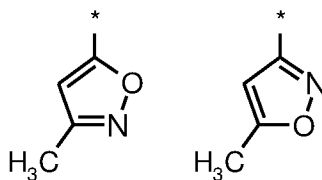
R^1 являє собою:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R^2 являє собою водень, фтор, хлор, CN, метил, C_1 - C_4 -алкокси, C_2 - C_3 -алкеніл, циклопропіл, 3-6-членний гетероциклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкеніл, феніл, піридиніл, тіазоліл, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$,

де кожний метил, C_1 - C_4 -алкокси, C_2 - C_3 -алкеніл, циклопропіл, 3-6-членний гетероциклоалкіл, феніл, піридиніл або тіазоліл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, фтором, хлором, OH, $-NR^7R^8$, метилом, 5-членним гетероциклоалкілом, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, або групою, вибраною з:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;
де кожний 4-6-членний гетероциклоалкеніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, метилом;

5 R^4 являє собою водень або метил;

R^7 , R^8 являють собою, незалежно один від одного, водень або C_1 - C_4 -алкіл;

R^9 являє собою C_1 - C_4 -алкіл;

R^{10} являє собою C_1 - C_4 -алкіл; або

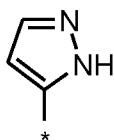
10 R^9 і R^{10} разом, у випадку групи $-N(SO)R^9R^{10}$, являють собою 6-членну гетероциклоалکیلну групу;

R^{11} являє собою водень, метил, $-(CO)OR^7$;

або їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати або солі, або суміші таких.

Відповідно до іншого варіанту здійснення даний винахід охоплює сполуки загальної формули (Ib), в якій

15 R^1 являє собою:

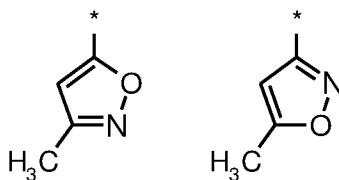


де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

20 R^2 являє собою водень, фтор, хлор, CN, метил, циклопропіл, C_2 - C_3 -алкеніл, C_1 - C_4 -алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкеніл, 5-10-членний гетероарил, феніл, $-NR^7R^8$, $-N(SO)R^9R^{10}$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$,

де кожний метил, C_2 - C_3 -алкеніл, C_1 - C_4 -алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, феніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, фтором, хлором, OH, $-NR^7R^8$, C_1 - C_4 -алкілом, циклопропілом, C_1 - C_6 -галогеналкілом, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -гідроксіалкілом, бензилом, 5-6-членним гетероциклоалкілом, $-NR^8(CO)OR^7$,

25 $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$ або групою, вибраною з:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

де кожний 4-10-членний гетероциклоалкеніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, метилом;

30 R^7 , R^8 являють собою, незалежно один від одного, водень, C_1 - C_6 -алкіл, циклопропіл або необов'язково галогенований феніл;

R^9 являє собою C_1 - C_4 -алкіл;

R^{10} являє собою C_1 - C_4 -алкіл; або

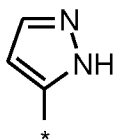
35 R^9 і R^{10} разом, у випадку групи $-N(SO)R^9R^{10}$, являють собою 6-членну гетероциклоалکیلну групу;

R^{11} являє собою водень, метил, $-(CO)OR^7$;

або їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати або солі, або суміші таких.

Відповідно до іншого варіанту здійснення даний винахід охоплює сполуки загальної формули (Ib), в якій

40 R^1 являє собою:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R² являє собою CN, C₁-C₄-алкокси, -(SO₂)R⁹, -SR⁹, циклопропіл, -NR⁷R⁸, -N=(SO)R⁹R¹⁰, феніл, 5-10-членний гетероарил, 3-10-членний гетероциклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкеніл,

де кожний C₁-C₄-алкокси, феніл, 5-10-членний гетероарил, 3-10-членний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, фтором, хлором, -NR⁷R⁸, C₁-C₄-алкілом, циклопропілом, C₁-C₆-галогеналкілом, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-гідроксіалкілом, бензилом, 5-6-членним гетероциклоалкілом, -NR⁸(CO)OR⁷, -(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰;

R⁷, R⁸ являють собою, незалежно один від одного, водень, C₁-C₆-алкіл, циклопропіл або необов'язково галогенований феніл;

R⁹ являє собою C₁-C₄-алкіл;

R¹⁰ являє собою C₁-C₄-алкіл; або

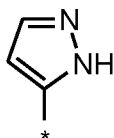
R⁹ і R¹⁰ разом, у випадку групи -N=(SO)R⁹R¹⁰, являють собою 6-членну гетероциклоалкілну групу;

R¹¹ являє собою водень;

або їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати або солі, або суміші таких.

Відповідно до іншого варіанту здійснення даний винахід охоплює сполуки загальної формули (Ib), в якій

R¹ являє собою:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R² являє собою CN, метокси, етокси, пропокси, бутилокси, ізопропокси, метилсульфаніл, циклопропіл, -NR⁷R⁸, (4-оксидо-1,4λ⁴-оксатіан-4-іліден)аміно, феніл, піридиніл, тіазоліл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, піроліл, тієніл, піразоліл, 1,2-оксазоліл, імідазоліл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-тіопіраніл, піперидиніл, піперазиніл, 5,6-дигідроімідазо[1,2-a]піразин-7(8H)-іл, метансульфоніл,

де кожний етокси, пропокси, бутилокси, феніл, піридиніл, тіазоліл, пірол, тієніл, піразоліл, 1,2-оксазоліл, імідазоліл, піперидиніл або піперазиніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, фтором, хлором, -NR⁷R⁸, метилом, етилом, 2,2-диметилетилом, циклопропілом, трифторметилом, метокси, гідроксиметилом, бензилом, піперазинілом, -NR⁸(CO)OR⁷, метансульфонілом, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰;

R⁷, R⁸ являють собою, незалежно один від одного, водень, метил, 2,2-диметилетил, 2,2-диметилпропіл, циклопропіл або фторфеніл;

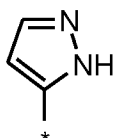
R¹⁰ являє собою метил;

R¹¹ являє собою водень;

або їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати або солі, або суміші таких.

Відповідно до іншого варіанту здійснення даний винахід охоплює сполуки загальної формули (Ib), в якій

R¹ являє собою:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R² являє собою водень, галоген, -NR⁷R⁸, CN, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкеніл, феніл, гетероарил, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -(SO₂)NR⁷R⁸, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -SiR¹⁰R¹¹R¹², -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰ або -(PO)(R¹⁰)₂,

де кожний C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, галогеном, OH, -NR⁷R⁸, C₁-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним гідроксилом або фенілом, C₁-C₆-галогеналкілом, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₆-циклоалкілом, 3-6-членним гетероциклоалкілом, фенілом, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -NR⁷(CO)R¹⁰,

$\text{NR}^8(\text{CO})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^8(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{SO}_2)\text{R}^9$, $-(\text{SO})\text{R}^9$, $-\text{SR}^9$, $-(\text{SO}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7(\text{SO}_2)\text{R}^9$, $-((\text{SO})=\text{NR}^{11})\text{R}^{10}$, $-\text{N}=(\text{SO})\text{R}^9\text{R}^{10}$, $-(\text{PO})(\text{OR}^7)_2$, $-(\text{PO})(\text{OR}^7)\text{R}^{10}$, $-(\text{PO})(\text{R}^{10})_2$ або гетероарильною групою, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, C_1 - C_4 -алкілом;

де кожний 4-10-членний гетероциклоалкеніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, C_1 - C_4 -алкілом;

R^3 , R^4 являють собою, незалежно один від одного, водень або метил;

R^7 , R^8 являють собою, незалежно один від одного, водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл або феніл, де феніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, галогеном; або

R^7 і R^8 разом являють собою 4-, 5-, 6- або 7-членну циклічну аміногрупу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно один від одного, замісником, вибраним з C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, де зазначена 4-, 5-, 6- або 7-членна циклічна аміногрупа необов'язково містить один додатковий гетероатом, вибраний з групи, що складається з O, N і S;

R^9 являє собою C_1 - C_4 -алкіл або феніл,

де кожний C_1 - C_4 -алкіл або феніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R^{13} ;

R^{10} являє собою C_1 - C_4 -алкіл; або

R^9 і R^{10} разом, у випадку групи $-\text{N}=(\text{SO})\text{R}^9\text{R}^{10}$, являють собою 5-8-членну гетероциклоалکیلну групу;

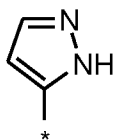
R^{11} являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл, $-(\text{CO})\text{OR}^7$, $-(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ або CN;

R^{12} являє собою водень або C_1 - C_4 -алкіл;

R^{13} являє собою галоген, OH, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, CN, NO_2 , C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, $-(\text{CO})\text{OR}^7$ або $-(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$.

Відповідно до іншого варіанту здійснення даний винахід охоплює сполуки загальної формули (Ib), в якій

R^1 являє собою:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R^2 являє собою водень, галоген, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, CN, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкокси, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкеніл, феніл, гетероарил, $-(\text{CO})\text{OR}^7$, $-(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{SO}_2)\text{R}^9$, $-(\text{SO})\text{R}^9$, $-\text{SR}^9$, $-(\text{SO}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7(\text{SO}_2)\text{R}^9$, $-((\text{SO})=\text{NR}^{11})\text{R}^{10}$, $-\text{N}=(\text{SO})\text{R}^9\text{R}^{10}$, триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, диметилфенілсиліл, ізопропілдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, $-(\text{PO})(\text{OR}^7)_2$, $-(\text{PO})(\text{OR}^7)\text{R}^{10}$ або $-(\text{PO})(\text{R}^{10})_2$,

де кожний C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкокси, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, галогеном, OH, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, C_1 - C_6 -алкілом, необов'язково заміщеним гідроксилом або фенілом, C_1 - C_6 -галогеналкілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, 3-6-членним гетероциклоалкілом, фенілом, $-(\text{CO})\text{OR}^7$, $-(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7(\text{CO})\text{R}^{10}$, $\text{NR}^8(\text{CO})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^8(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{SO}_2)\text{R}^9$, $-(\text{SO})\text{R}^9$, $-\text{SR}^9$, $-(\text{SO}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7(\text{SO}_2)\text{R}^9$, $-((\text{SO})=\text{NR}^{11})\text{R}^{10}$, $-\text{N}=(\text{SO})\text{R}^9\text{R}^{10}$, $-(\text{PO})(\text{OR}^7)_2$, $-(\text{PO})(\text{OR}^7)\text{R}^{10}$, $-(\text{PO})(\text{R}^{10})_2$ або гетероарильною групою, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, C_1 - C_4 -алкілом;

де кожний 4-10-членний гетероциклоалкеніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, C_1 - C_4 -алкілом;

R^3 , R^4 являють собою, незалежно один від одного, водень або метил;

R^7 , R^8 являють собою, незалежно один від одного, водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл або феніл, де феніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, галогеном; або

R^7 і R^8 разом являють собою 4-, 5-, 6- або 7-членну циклічну аміногрупу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно один від одного, замісником, вибраним з C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, де зазначена 4-, 5-, 6- або 7-членна циклічна аміногрупа необов'язково містить один додатковий гетероатом, вибраний з групи, що складається з O, N і S;

R^9 являє собою C_1 - C_4 -алкіл або феніл,

де кожний C_1 - C_4 -алкіл або феніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R^{13} ;

R^{10} являє собою C_1 - C_4 -алкіл; або

R^9 і R^{10} разом, у випадку групи $-N=(SO)R^9R^{10}$, являють собою 5-8-членну гетероциклоалکیلну групу;

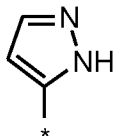
R^{11} являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ або CN ;

R^{12} являє собою водень або C_1 - C_4 -алкіл;

5 R^{13} являє собою галоген, OH , $-NR^7R^8$, CN , NO_2 , C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, $-(CO)OR^7$ або $-(CO)NR^7R^8$.

Відповідно до іншого варіанту здійснення даний винахід охоплює сполуки загальної формули (Ib), в якій

R^1 являє собою:



10

де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R^2 являє собою водень, галоген, $-NR^7R^8$, CN , C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкокси, C_2 - C_4 -алкеніл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкеніл, феніл, гетероарил, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$,

15

де кожний C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного,

галогеном, OH , аміно, $-NR^7R^8$, C_1 - C_4 -алкілом, необов'язково заміщеним гідроксилом або фенілом, C_1 - C_2 -галогеналкілом, C_1 - C_3 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, 3-6-членним гетероциклоалкілом, фенілом, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ або гетероарильною групою;

20

де кожний 4-10-членний гетероциклоалкеніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, метилом;

25

R^4 являє собою водень або метил;

R^7 , R^8 являють собою, незалежно один від одного, водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл або феніл, де феніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, галогеном;

R^9 являє собою C_1 - C_4 -алкіл або феніл,

де кожний C_1 - C_4 -алкіл або феніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R^{13} ;

30

R^{10} являє собою C_1 - C_4 -алкіл; або

R^9 і R^{10} разом, у випадку групи $-N=(SO)R^9R^{10}$, являють собою 5-8-членну гетероциклоалکیلну групу;

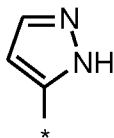
R^{11} являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ або CN ;

35

R^{13} являє собою галоген, OH або C_1 - C_6 -алкокси.

Відповідно до іншого варіанту здійснення даний винахід охоплює сполуки загальної формули (Ib), в якій

R^1 являє собою:



40

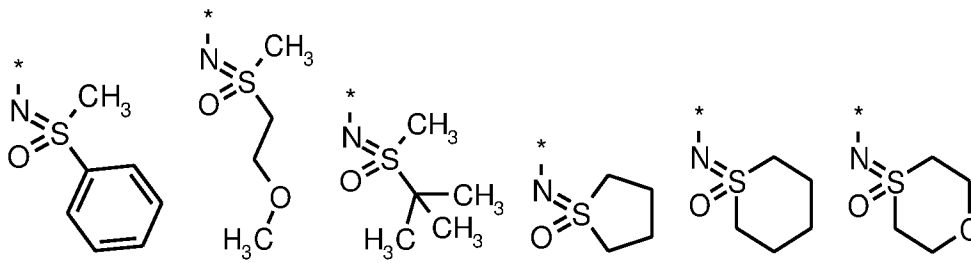
де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R^2 являє собою водень, хлор, аміно, пропіламіно, диметиламіно, метил(пропіл)аміно, метил(2-метилпропіл)аміно, 2,2-диметилпропіл(метил)аміно, циклопропіл(метил)аміно, метил(феніл)аміно, CN , метил, етил, пропан-2-іл, 3-метилбутан-2-іл, пентан-3-іл, гексан-2-іл, 3,3-диметилбутан-2-іл, метокси, етокси, пропокси, бутокси, 2-метилпропан-1-ілокси, пропан-2-ілокси, (2-оксотетрагідрофуран-3-іл)окси, пропеніл, циклопропіл, циклогексил, азетидиніл, піролідиніл, 2-оксо-1,3-оксазолідин-2-он, тетрагідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, азепаніл, 2-оксопіролідин-1-іл, 2-оксопіперидин-1-іл, 3-оксопіперазин-1-іл, 2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл, 1-оксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, 1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, 1,1-діоксидо-1,2-тіазолідин-2-іл, 5,6-дигідроімідазо[1,2-a]піразин-7(8H)-іл, 3-окса-8-азабіцикло[3,2,1]окт-8-іл, 1,3,3-триметил-6-азабіцикло[3,2,1]окт-6-іл, (3aR, 6aS)-тетрагідро-1H-фуоро[3,4-c]пірол-5(3H)-іл, (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2,2,1]гепт-5-іл, 1,1-діоксидо-1-тіа-6-азаспіро[3,3]гепт-6-іл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл, 3,6-дигідро-2H-піран-4-

45

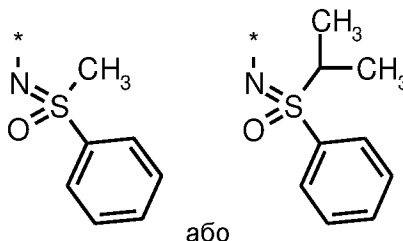
50

- іл, 1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-4-іл, феніл, 1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл, 3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл, 3,4-дигідрізохінолін-2(1Н)-іл, піроліл, піразоліл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, тiazоліл, триазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, 2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл, індоліл, бензотіофеніл, хінолініл, ізохінолініл, 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл, 6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*a*]імідазол-3-іл, $-(CO)NH_2$, метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропан-2-ілсульфоніл, фенілсульфоніл, метилсульфініл, етилсульфініл, пропан-2-ілсульфініл, фенілсульфініл, метилсульфаніл, етилсульфаніл, пропан-2-ілсульфаніл, фенілсульфаніл, $-N=(SO)$ диметил, $-N=(SO)$ діетил,



- де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули, $-(PO)(O\text{-метил})_2$, $-(PO)(O\text{-етил})$ метил, $-(PO)(O\text{-2-метилпропіл})$ метил, $-(PO)(O\text{-етил})_2$ -метилпропіл, $-(PO)$ диметил, $-(PO)$ діетил,

- де кожний метил, етил, пропан-2-іл, 3-метилбутан-2-іл, пентан-3-іл, гексан-2-іл, 3,3-диметилбутан-2-іл, метокси, етокси, пропокс, 2-метилпропан-1-ілокси, бутокси, циклопропіл, циклогексил, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, 3-оксопіперазин-1-іл, феніл, піроліл, піразоліл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, тiazоліл, триазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, індоліл,



- необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, фтором, хлором, бромом, ОН, аміно, $-NH$ -циклопропілом, диметиламіно, метилом, етилом, пропан-1-ілом, пропан-2-ілом, 2-метилпропілом, трет-бутилом, гідроксиметилом, 2-гідроксіетилом, 2-метил-2-гідроксипропан-1-ілом, 2-гідроксипропан-2-ілом, бензилом, фторетилом, дифторметилом, трифторметилом, метокси, етокси, ізопрокс, метоксиметилом, циклопропілом, циклобутилом, тетрагідрофуранілом, тетрагідропіранілом, фенілом, $-(CO)O$ -метилом, $(CO)O$ -трет-бутилом, $-(CO)NH_2$, $-(CO)NH$ -метилом, $-(CO)NH$ -трет-бутилом, $-(CO)$ диметиламіно, $-(CO)$ піперидин-1-ілом, $-(CO)NH$ -циклопропілом,

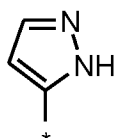
- $-NH(CO)$ метилом, $-NH(CO)O$ -трет-бутилом, метилсульфонілом, етилсульфонілом, пропан-2-ілсульфонілом, фенілсульфонілом, метилсульфанілом, $-(SO_2)NR^7R^8$, $NH(SO_2)$ метилом, $-((SO)=NH)$ метилом, $-((SO)=NH)$ етилом, $-((SO)=NH)$ пропан-2-ілом, $-((SO)=N\text{-метил})$ метилом, $-((SO)=N\text{-}(CO)O\text{-етил})$ метилом, $-((SO)=N\text{-}(CN))$ метилом, $-((SO)=N\text{-}(CO)NH\text{-етил})$ метилом, $-(PO)(O\text{-метилом})_2$, $-(PO)(OH)(O\text{-метилом})$ або фуранілом або піразолілом,

де кожний 1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, метилом;

R^4 являє собою водень або метил.

- Відповідно до іншого варіанту здійснення даний винахід охоплює сполуки загальної формули (Ib), в якій

R^1 являє собою:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

- R^2 являє собою 2,2-диметилпропіл(метил)аміно, циклопропіл(метил)аміно, метил(феніл)аміно, 3-метилбутан-2-іл, циклопропіл, тетрагідро-2Н-піраніл, тетрагідро-2Н-

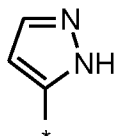
тіопіран-4-іл, піперидиніл, піперазиніл, 5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-7(8H)-іл, 3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-іл, феніл, піроліл, піразоліл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, тiazоліл, піридиніл, 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл або 6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-а]імідазол-3-іл,

де кожний 3-метилбутан-2-іл, циклопропіл, піперидиніл, піперазиніл, феніл, піроліл, піразоліл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, тiazоліл або піридиніл необов'язково заміщений, один або два або три рази, незалежно один від одного, фтором, хлором, OH, аміно, метилом, етилом, пропан-1-ілом, пропан-2-ілом, трет-бутилом, гідроксиметилом, бензилом, фторетилом, трифторметилом, метокси, циклопропілом, -(CO)O-метилом, метилсульфонілом, метилсульфанілом або -((SO)=NH)метилом;

R⁴ являє собою метил.

Відповідно до іншого варіанту здійснення даний винахід охоплює сполуки загальної формули (Ib), в якій

R¹ являє собою:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

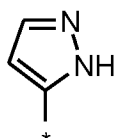
R² являє собою тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, піперидиніл, 5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-7(8H)-іл, феніл, піроліл, піразоліл, оксазоліл, піридиніл або 6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-а]імідазол-3-іл,

де кожний піперидиніл, феніл, піроліл, піразоліл, оксазоліл або піридиніл необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, фтором, аміно, метилом, етилом, пропан-2-ілом, гідроксиметилом, метокси, циклопропілом, метилсульфонілом, метилсульфанілом або -((SO)=NH)метилом;

R⁴ являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (Ib), в якій

R¹ являє собою:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

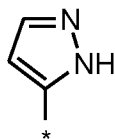
R² являє собою 2,2-диметилпропіл(метил)аміно, циклопропіл(метил)аміно, метил(феніл)аміно, 3-метилбутан-2-іл, циклопропіл, тетрагідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, піперидин-4-іл, піперазин-1-іл, 5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-7(8H)-іл, 3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-іл, феніл, пірол-2-іл, 1H-піразол-5-іл, 1H-піразол-4-іл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, 1H-імідазол-5-іл, 1,2-оксазол-5-іл, 1,3-тіазол-5-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл, 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл або 6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-а]імідазол-3-іл,

де кожний 3-метилбутан-2-іл, циклопропіл, піперидин-4-іл, піперазин-1-іл, феніл, пірол-2-іл, 1H-піразол-5-іл, 1H-піразол-4-іл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, 1H-імідазол-5-іл, 1,2-оксазол-5-іл, 1,3-тіазол-5-іл, піридин-3-іл або піридин-4-іл необов'язково заміщений, один або два або три рази, незалежно один від одного, фтором, хлором, OH, аміно, метилом, етилом, пропан-1-ілом, пропан-2-ілом, трет-бутилом, гідроксиметилом, бензилом, 2-фторетилом, трифторметилом, метокси, циклопропілом, -(CO)O-метилом, метилсульфонілом, метилсульфанілом або -((SO)=NH)метилом;

R⁴ являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (Ib), в якій

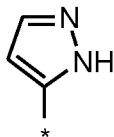
R¹ являє собою:



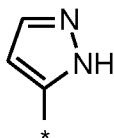
де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R² являє собою тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, піперидин-4-іл, 5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-7(8H)-іл, феніл, пірол-2-іл, 1H-піразол-5-іл, 1H-піразол-4-іл, 1,2-оксазол-5-іл, 1,3-тіазол-5-іл,

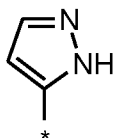
- піридин-3-іл, 6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-3-іл, де кожний піперидин-4-іл, феніл, пірол-2-іл, 1Н-піразол-5-іл, 1Н-піразол-4-іл, 1,2-оксазол-5-іл, піридин-3-іл необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, фтором, ОН, аміно, метилом, етилом, пропан-2-ілом, гідроксиметилом, 2-фторетилом, метокси, циклопропілом, етилсульфонілом, метилсульфанілом, -((SO)=NH)метилом, R⁴ являє собою метил. В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (Ib), в якій R¹ являє собою:



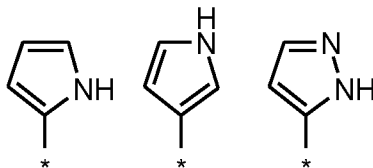
- де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули; R² являє собою феніл, піразоліл, тіофеніл або піридиніл, де кожний феніл, піразоліл, тіофеніл або піридиніл необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, фтором, хлором, аміно, метилом, етилом, пропан-1-ілом, пропан-2-ілом, трет-бутилом, бензилом, фторетилом, трифторметилом, метокси, циклопропілом, метилсульфонілом, метилсульфанілом, -((SO)=NH)метилом, R⁴ являє собою метил. В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (Ib), в якій R¹ являє собою:



- де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули; R² являє собою феніл, 1Н-піразол-4-іл, 1Н-піразол-5-іл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл або піридин-3-іл, піридин-4-іл, де кожний феніл, 1Н-піразол-4-іл, 1Н-піразол-5-іл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, піридин-3-іл або піридин-4-іл, необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, фтором, хлором, аміно, метилом, етилом, пропан-1-ілом, пропан-2-ілом, трет-бутилом, бензилом, фторетилом, трифторметилом, метокси, циклопропілом, метилсульфонілом, метилсульфанілом, -((SO)=NH)метилом, R⁴ являє собою метил. В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (Ib), в якій R¹ являє собою:

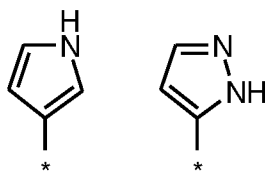


- де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули; R² являє собою феніл, 1Н-піразол-4-іл, 1Н-піразол-5-іл або піридин-3-іл, де кожний феніл, 1Н-піразол-4-іл, 1Н-піразол-5-іл або піридин-3-іл необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, фтором, аміно, метилом, етилом, пропан-1-ілом, пропан-2-ілом, трет-бутилом, бензилом, фторетилом, трифторметилом, метокси, циклопропілом, метилсульфонілом, метилсульфанілом, -((SO)=NH)метилом, R⁴ являє собою метил. В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R¹ являє собою групу, вибрану з:



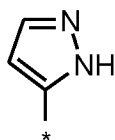
де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R¹ являє собою групу, вибрану з:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули.

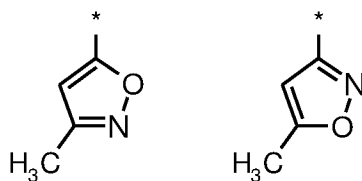
5 В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R¹ являє собою



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули.

10 В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R² являє собою водень, фтор, хлор, CN, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, 3-6-членний гетероциклоалкокси, C₂-C₄-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 3-6-членний гетероциклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкеніл, феніл, піридиніл, тіазоліл, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -SR⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰,

15 де кожний C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, 3-6-членний гетероциклоалкокси, C₂-C₄-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 3-6-членний гетероциклоалкіл, феніл, піридиніл або тіазоліл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, фтором, хлором, OH, -NR⁷R⁸, C₁-C₄-алкілом, 5-членним гетероциклоалкілом, фенілом, -NR⁸(CO)OR⁷, -(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂ або групою, вибраною з:

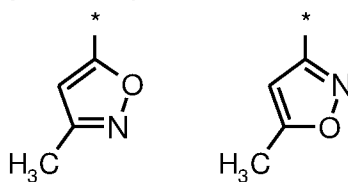


20 де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

де кожний 4-6-членний гетероциклоалкеніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, C₁-C₄-алкілом.

25 В іншому варіанті здійснення, даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R² являє собою водень, фтор, хлор, CN, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, 3-6-членний гетероциклоалкокси, C₂-C₃-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 3-6-членний гетероциклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкеніл, феніл, піридиніл, тіазоліл, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -SR⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -N=(SO)R⁹R¹⁰,

30 де кожний C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, 3-6-членний гетероциклоалкокси, C₂-C₄-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 3-6-членний гетероциклоалкіл, феніл, піридиніл або тіазоліл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, фтором, хлором, OH, -NR⁷R⁸, C₁-C₄-алкілом, 5-членним гетероциклоалкілом, фенілом, -NR⁸(CO)OR⁷, -(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂ або групою, вибраною з:



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

35 де кожний 4-6-членний гетероциклоалкеніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкілом.

40 В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук загальної формули (I) або (Ib), в якій R² являє собою водень, галоген, -NR⁷R⁸, CN, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкокси, C₂-C₆-алкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкеніл, феніл, гетероарил, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹,

$-(\text{SO}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7(\text{SO}_2)\text{R}^9$, $-((\text{SO})=\text{NR}^{11})\text{R}^{10}$, $-\text{N}=(\text{SO})\text{R}^9\text{R}^{10}$, $-\text{SiR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{PO})(\text{OR}^7)_2$, $-(\text{PO})(\text{OR}^7)\text{R}^{10}$ або $-(\text{PO})(\text{R}^{10})_2$,

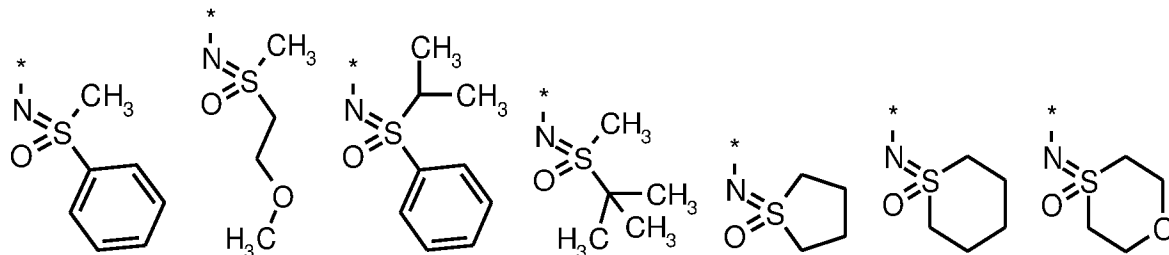
де кожний C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси, 3-10-членний гетероциклоалкокси, C_2 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, галогеном, OH , $-\text{NR}^7\text{R}^8$, C_1 - C_6 -алкілом, необов'язково заміщеним гідрокси або фенілом, C_1 - C_6 -галогеналкілом, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкілом, 3-6-членним гетероциклоалкілом, фенілом, $-(\text{CO})\text{OR}^7$, $-(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7(\text{CO})\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8(\text{CO})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^8(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{SO}_2)\text{R}^9$, $-(\text{SO})\text{R}^9$, $-\text{SR}^9$, $-(\text{SO}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7(\text{SO}_2)\text{R}^9$, $-((\text{SO})=\text{NR}^{11})\text{R}^{10}$, $-\text{N}=(\text{SO})\text{R}^9\text{R}^{10}$, $-(\text{PO})(\text{OR}^7)_2$, $-(\text{PO})(\text{OR}^7)\text{R}^{10}$, $-(\text{PO})(\text{R}^{10})_2$ або гетероарильною групою, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, C_1 - C_4 -алкілом;

де кожний 4-10-членний гетероциклоалкеніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, C_1 - C_4 -алкілом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^2 являє собою CN , метокси, етокси, пропокси, бутилокси, ізопропокси, метилсульфаніл, циклопропіл, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, (4-оксидо-1,4 λ^4 -оксатіан-4-іліден)аміно, феніл, піридиніл, тiazоліл, 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл, піроліл, тієніл, піразоліл, 1,2-оксазоліл, імідазоліл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-тіопіраніл, піперидиніл, піперазиніл, 5,6-дигідроімідазо[1,2-a]піразин-7(8H)-іл, метансульфоніл, $-((\text{SO})=\text{NR}^{11})\text{R}^{10}$,

де кожний етокси, пропокси, бутилокси, феніл, піридиніл, тiazоліл, піроліл, тієніл, піразоліл, 1,2-оксазоліл, імідазоліл, піперидиніл або піперазиніл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, фтором, хлором, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, метилом, етилом, 2,2-диметилетилом, циклопропілом, трифторметилом, метокси, гідроксиметилом, бензилом, піперазинілом, $-\text{NR}^8(\text{CO})\text{OR}^7$, метансульфонілом, S-метилсульфонімідоїлом.

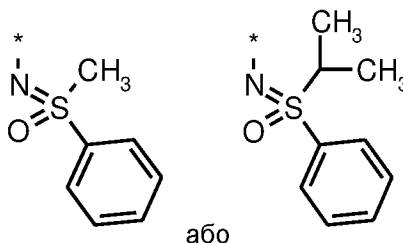
В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^2 являє собою водень, хлор, аміно, пропіламіно, диметиламіно, метил(пропіл)аміно, метил(2-метилпропіл)аміно, 2,2-диметилпропіл(метил)аміно, циклопропіл(метил)аміно, метил(феніл)аміно, CN , метил, етил, пропан-2-іл, 3-метилбутан-2-іл, пентан-3-іл, гексан-2-іл, 3,3-диметилбутан-2-іл, метокси, етокси, пропокси, бутокси, 2-метилпропан-1-ілокси, пропан-2-ілокси, (2-оксотетрагідрофуран-3-іл)окси, пропеніл, циклопропіл, циклогексил, азетидиніл, піролідиніл, 2-оксо-1,3-оксазолідин-2-он, тетрагідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, азепаніл, 2-оксопіролідин-1-іл, 2-оксопіперидин-1-іл, 3-оксопіперазин-1-іл, 2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл, 1-оксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, 1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, 1,1-діоксидо-1,2-тіазолідин-2-іл, 5,6-дигідроімідазо[1,2-a]піразин-7(8H)-іл, 3-окса-8-азабіцикло[3,2,1]окт-8-ил, 1,3,3-триметил-6-азабіцикло[3,2,1]окт-6-ил, (3aR, 6aS)-тетрагідро-1H-фуоро[3,4-c]пірол-5(3H)-іл, (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2,2,1]гепт-5-ил, 1,1-діоксидо-1-тіа-6-азаспіро[3,3]гепт-6-ил, 2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл, 3,6-дигідро-2H-піран-4-іл, 1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, 3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-іл, феніл, 1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл, 3,4-дигідрохінолін-1(2H)-іл, 3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл, піроліл, піразоліл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, тiazоліл, триазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, 2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл, індоліл, бензотіофеніл, хінолініл, ізохінолініл, 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл, 6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-a]імідазол-3-іл, $-(\text{CO})\text{NH}_2$, метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропан-2-ілсульфоніл, фенілсульфоніл, метилсульфініл, етилсульфініл, пропан-2-ілсульфініл, фенілсульфініл, метилсульфаніл, етилсульфаніл, пропан-2-ілсульфаніл, фенілсульфаніл, $-\text{N}=(\text{SO})$ диметил, $-\text{N}=(\text{SO})$ діетил,



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули, $-(\text{PO})(\text{O-метил})_2$, $-(\text{PO})(\text{O-етил})$ метил, $-(\text{PO})(\text{O-2-метилпропіл})$ метил, $-(\text{PO})(\text{O-етил})$ 2-метилпропіл, $-(\text{PO})$ диметил, $-(\text{PO})$ діетил,

де кожний метил, етил, пропан-2-іл, 3-метилбутан-2-іл, пентан-3-іл, гексан-2-іл, 3,3-диметилбутан-2-іл, метокси, етокси, пропокси, 2-метилпропан-1-ілокси, бутокси, циклопропіл, циклогексил, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, 3-оксопіперазин-1-іл, феніл, піроліл, піразоліл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, тiazоліл, триазоліл, оксадіазоліл,

піридиніл, піримідиніл, індоліл,



необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, фтором, хлором, бромом, OH, аміно, -NH-циклопропілом, диметиламіно, метилом, етилом, пропан-1-ілом, пропан-2-ілом, 2-метилпропілом, трет-бутилом, гідроксиметилом, 2-гідроксіетилом, 2-метил-2-гідроксипропан-1-ілом, 2-гідроксипропан-2-ілом, бензилом, фторетилом, дифторметилом, трифторметилом, метокси, ізопропокси, метоксиметилом, циклопропілом, циклобутилом, тетрагідрофуранілом, тетрагідропіранілом, фенілом, -(CO)O-метилом, (CO)O-трет-бутилом, -(CO)NH₂, -(CO)NH-метилом, -(CO)NH-трет-бутилом, -(CO)диметиламіно, -(CO)піперидин-1-ілом, -(CO)NH-циклопропілом, -NH(CO)метилом, -NH(CO)O-трет-бутилом, метилсульфонілом, етилсульфонілом, пропан-2-ілсульфонілом, фенілсульфонілом, метилсульфанілом, -(SO₂)NR⁷R⁸, NH(SO₂)метилом, -((SO)=NH)метилом, -((SO)=NH)етилом, -((SO)=NH)пропан-2-ілом, -((SO)=N-метил)метилом, -((SO)=N-(CO)O-етил)метилом, -((SO)=N-(CN))метилом, -((SO)=N-(CO)NH-етил)метилом, -(PO)(O-метилом)₂, -(PO)(OH)(O-метилом) або фуранілом, піразолілом,

де кожний 1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, метилом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R² являє собою 2,2-диметилпропіл(метил)аміно, циклопропіл(метил)аміно, метил(феніл)аміно, 3-метилбутан-2-іл, циклопропіл, тетрагідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, піперидиніл, піперазиніл, 5,6-дигідроімідазо[1,2-a]піразин-7(8H)-іл, 3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-іл, феніл, піроліл, піразоліл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, піридиніл, 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл, 6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-a]імідазол-3-іл,

де кожний 3-метилбутан-2-іл, циклопропіл, піперидиніл, піперазиніл, феніл, піроліл, піразоліл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, піридиніл, необов'язково заміщений, один або два або три рази, незалежно один від одного, фтором, хлором, OH, аміно, метилом, етилом, пропан-1-ілом, пропан-2-ілом, трет-бутилом, гідроксиметилом, бензилом, фторетилом, трифторметилом, метокси, циклопропілом, -(CO)O-метилом, метилсульфонілом, метилсульфанілом, -((SO)=NH)метилом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R² являє собою тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, піперидиніл, 5,6-дигідроімідазо[1,2-a]піразин-7(8H)-іл, феніл, піроліл, піразоліл, оксазоліл, піридиніл, 6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-a]імідазол-3-іл, де кожний піперидиніл, феніл, піроліл, піразоліл, оксазоліл, піридиніл, необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, фтором, аміно, метилом, етилом, пропан-2-ілом, гідроксиметилом, метокси, циклопропілом, метилсульфонілом, метилсульфанілом, -((SO)=NH)метилом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R² являє собою 2,2-диметилпропіл(метил)аміно, циклопропіл(метил)аміно, метил(феніл)аміно, 3-метилбутан-2-іл, циклопропіл, тетрагідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, піперидин-4-іл, піперазин-1-іл, 5,6-дигідроімідазо[1,2-a]піразин-7(8H)-іл, 3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-іл, феніл, пірол-2-іл, 1H-піразол-5-іл, 1H-піразол-4-іл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, 1H-імідазол-5-іл, 1,2-оксазол-5-іл, 1,3-тіазол-5-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл, 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл або 6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-a]імідазол-3-іл,

де кожний 3-метилбутан-2-іл, циклопропіл, піперидин-4-іл, піперазин-1-іл, феніл, пірол-2-іл, 1H-піразол-5-іл, 1H-піразол-4-іл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, 1H-імідазол-5-іл, 1,2-оксазол-5-іл, 1,3-тіазол-5-іл, піридин-3-іл або піридин-4-іл необов'язково заміщений, один або два або три рази, незалежно один від одного, фтором, хлором, OH, аміно, метилом, етилом, пропан-1-ілом, пропан-2-ілом, трет-бутилом, гідроксиметилом, бензилом, 2-фторетилом, трифторметилом, метокси, циклопропілом, -(CO)O-метилом, метилсульфонілом, метилсульфанілом або -((SO)=NH)метилом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R² являє собою тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл, піперидин-4-іл, 5,6-дигідроімідазо[1,2-a]піразин-7(8H)-іл, феніл, пірол-2-іл, 1H-піразол-5-іл, 1H-піразол-4-іл, 1,2-оксазол-5-іл, 1,3-тіазол-5-іл,

піридин-3-іл або 6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-3-іл,

де кожний піперидин-4-іл, феніл, пірол-2-іл, 1Н-піразол-5-іл, 1Н-піразол-4-іл, 1,2-оксазол-5-іл або піридин-3-іл необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, фтором, ОН, аміно, метилом, етилом, пропан-2-ілом, гідроксиметилом, 2-фторетилом, метокси,

циклопропілом, етилсульфонілом, метилсульфанілом або $-(\text{SO})=\text{NH}$ метилом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук загальної формули (I) або (Ib), в якій

R^2 являє собою 5-6-членний гетероарил, який необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, фтором, хлором, метилом, етилом, 2,2,-диметилетилом, циклопропілом, трифторметилом, метокси, бензилом або метансульфонілом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^2 являє собою феніл, піразоліл, тіофеніл або піридиніл,

де кожний феніл, піразоліл, тіофеніл або піридиніл необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, фтором, хлором, аміно, метилом, етилом, пропан-1-ілом, пропан-2-ілом, трет-бутилом, бензилом, фторетилом, трифторметилом, метокси, циклопропілом, метилсульфонілом, метилсульфанілом або $-(\text{SO})=\text{NH}$ метилом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій

R^2 являє собою феніл, 1Н-піразол-4-іл, 1Н-піразол-5-іл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, піридин-3-іл або піридин-4-іл,

де кожний феніл, 1Н-піразол-4-іл, 1Н-піразол-5-іл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, піридин-3-іл або піридин-4-іл необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, фтором, хлором, аміно, метилом, етилом, пропан-1-ілом, пропан-2-ілом, трет-бутилом, бензилом, фторетилом, трифторметилом, метокси, циклопропілом, метилсульфонілом, метилсульфанілом або $-(\text{SO})=\text{NH}$ метилом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій

R^2 являє собою феніл, 1Н-піразол-4-іл, 1Н-піразол-5-іл або піридин-3-іл,

де кожний феніл, 1Н-піразол-4-іл, 1Н-піразол-5-іл або піридин-3-іл необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, фтором, аміно, метилом, етилом, пропан-1-ілом, пропан-2-ілом, трет-бутилом, бензилом, фторетилом, трифторметилом, метокси, циклопропілом, метилсульфонілом, метилсульфанілом або $-(\text{SO})=\text{NH}$ метилом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук загальної формули (I) або (Ib), в якій

R^2 являє собою 5-членний гетероарил, який необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, хлором, метилом, етилом, 2,2,-диметилетилом, циклопропілом, трифторметилом, бензилом, метансульфонілом.

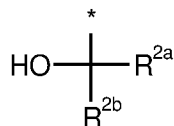
В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук загальної формули (I) або (Ib), в якій

R^2 являє собою піридиніл, тіазоліл, піроліл, тієніл, імідазоліл, піразоліл,

де кожний піридиніл, тіазоліл, піроліл, тієніл, імідазоліл, піразоліл необов'язково заміщений, один або два рази, незалежно один від одного, фтором, хлором, метилом, етилом, 2,2,-диметилетилом, циклопропілом, трифторметилом, метокси, бензилом, метансульфонілом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій

R^2 являє собою групу

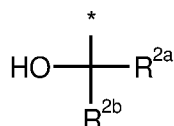


де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

де R^{2a} являє собою C_1 - C_4 -алкіл і R^{2b} являє собою C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл або 5-6-членну гетероциклоалкілну групу,

де кожний C_1 - C_4 -алкіл необов'язково заміщений, незалежно один від одного, один або декілька разів, фтором, або R^{2a} і R^{2b} разом являють собою C_3 - C_6 -циклоалкілну групу або 5-6-членну гетероциклоалкілну групу.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^2 являє собою групу



де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

де R^{2a} являє собою метил і R^{2b} являє собою C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл або 5-6-членну гетероциклоалкілну групу або R^{2a} і R^{2b} разом являють собою C_3 - C_6 -циклоалкілну групу або 5-6-членну гетероциклоалкілну групу.

5 В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I), в якій R^3 являє собою метил і R^4 являє собою H.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I), в якій R^3 являє собою H і R^4 являє собою метил.

10 В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I), в якій R^3 являє собою H і R^4 являє собою H.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I), в якій R^3 являє собою метил і R^4 являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^4 являє собою H або метил.

15 В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^4 являє собою H.

В кращому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^4 являє собою метил.

20 В іншому кращому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^4 являє собою метил в абсолютній конфігурації R.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^7 являє собою водень і R^8 являє собою водень.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^7 являє собою водень і R^8 являє собою C_1 - C_4 -алкіл.

25 В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^7 являє собою C_1 - C_4 -алкіл і R^8 являє собою C_1 - C_4 -алкіл.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^9 являє собою метил, етил, пропіл або феніл, необов'язково заміщений за допомогою R^{13} .

30 В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^{10} являє собою метил, етил або пропіл.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^{11} являє собою водень, метил, етил або $-(CO)OR^7$.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^{12} являє собою водень, метил, етил або пропіл.

35 В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^2 являє собою групу $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, де R^{10} , R^{11} , R^{12} являють собою, незалежно один від одного, C_1 - C_4 -алкіл, феніл або бензил.

40 В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^2 являє собою групу $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, вибрану з триметилсилілу, триетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилфенілсилілу, ізопропілдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трет-бутилдиметилсилілу.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^{10} , R^{11} , R^{12} являють собою, незалежно один від одного, C_1 - C_4 -алкіл, феніл або бензил.

45 В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^{10} , R^{11} , R^{12} являють собою, незалежно один від одного, метил, етил, пропіл, ізопропіл, трет-бутил, феніл або бензил.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^{10} , R^{11} , R^{12} являють собою, незалежно один від одного, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил або феніл.

50 В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), в якій R^{10} , R^{11} , R^{12} являють собою, незалежно один від одного, метил, етил, або феніл.

В додатковому варіанті здійснення винахід належить до сполук формули (I) або (Ib), відповідно до будь-якого з вищезгаданих варіантів здійснення, в формі їх стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів або солей, або сумішей таких.

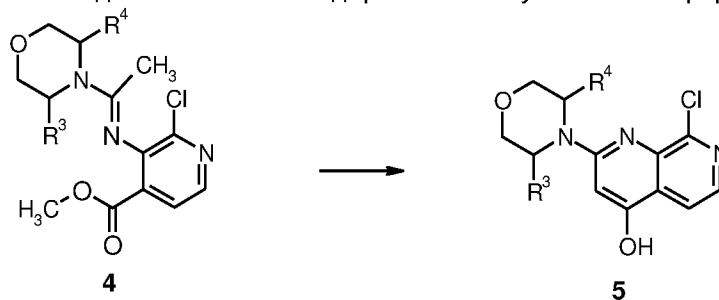
55 Слід розуміти, що даний винахід належить до будь-якої підкомбінації в рамках будь-якого варіанту здійснення або аспекту даного винаходу - сполук загальної формули (I) або (Ib), зазначених вище.

Ще більш конкретно, даний винахід охоплює зазначені в заголовку сполуки загальної формули (I) або (Ib), які розкриті в розділі "Приклади" даного тексту нижче.

60 Відповідно до іншого аспекту, даний винахід охоплює способи одержання сполук даного

винаходу, де зазначені способи включають стадії, як описано нижче на схемах 1-6 і/або в експериментальному розділі.

Зокрема, даний винахід охоплює спосіб одержання сполук загальної формули 5:

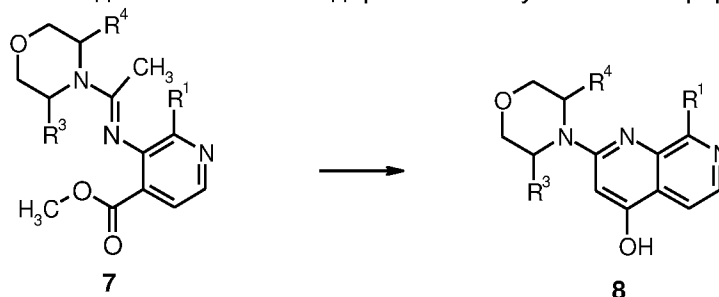


5 який відрізняється тим, що сполуки загальної формули 4, в якій R^3 і R^4 мають такі ж значення, що і визначені для сполук загальної формули (I) або (Ib), піддають реакції в органічному розчиннику при температурі між -20°C і температурою кипіння розчинника, переважно між -5 і 30°C , з використанням сильної основи, з одержанням сполук загальної формули (5).

10 Одержання сполук загальної формули 5 можна виконати в апротонному органічному розчиннику, переважно в тетрагідрофурані або N, N-диметилформаміді.

Кращими сильними основами, які можна використовувати для одержання сполук загальної формули 5, є LiHMDS, KHMDS, NaHMDS або LDA.

Зокрема, даний винахід охоплює спосіб одержання сполук загальної формули 8:

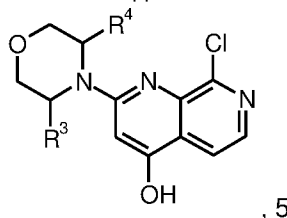


15 який відрізняється тим, що сполуки загальної формули 7, в якій R^1 , R^3 і R^4 мають такі ж значення, що і визначені для сполук загальної формули (I) або (Ib), піддають реакції в органічному розчиннику при температурі між -20°C і температурою кипіння розчинника, переважно між -5 і 30°C , з використанням сильної основи, з одержанням сполук загальної формули (8).

Одержання сполук загальної формули 8 можна виконати в апротонному органічному розчиннику, переважно в тетрагідрофурані або N, N-диметилформаміді.

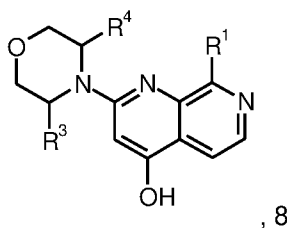
Кращими сильними основами, які можна використовувати для одержання сполук загальної формули 8, є LiHMDS, KHMDS, NaHMDS або LDA.

25 Відповідно до додаткового аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I) або (Ib), зокрема, в способах, описаних в даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює сполуки загальної формули 5:



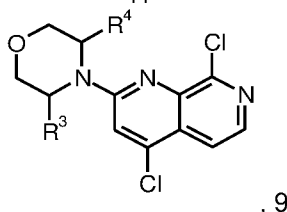
в якій R^3 і R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище.

30 Відповідно до додаткового аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I) або (Ib), зокрема, в способах, описаних в даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює сполуки загальної формули 8:



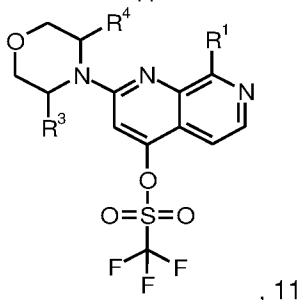
в якій R^1 , R^3 і R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище.

Відповідно до додаткового аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I) або (Ib), зокрема, в способах, описаних в даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює сполуки загальної формули 9:



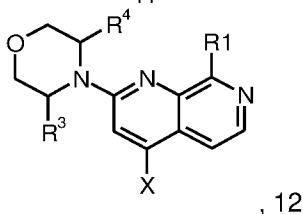
в якій R^3 і R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище.

Відповідно до додаткового аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I) або (Ib), зокрема, в способах, описаних в даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює сполуки загальної формули 11:



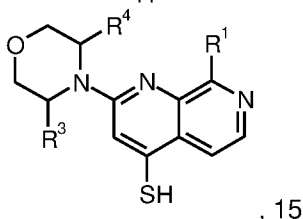
в якій R^1 , R^3 і R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище.

Відповідно до додаткового аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I) або (Ib), зокрема, в способах, описаних в даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює сполуки загальної формули 12:



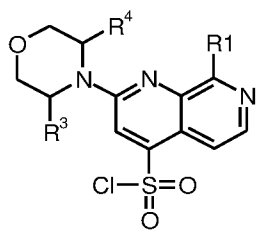
в якій R^1 , R^3 і R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище, і X означає хлор, бром або йод.

Відповідно до додаткового аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I) або (Ib), зокрема, в способах, описаних в даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює сполуки загальної формули 15:



в якій R^1 , R^3 і R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище.

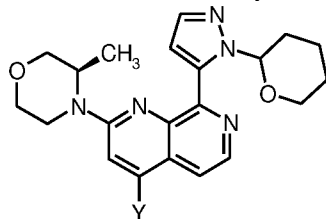
Відповідно до додаткового аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I) або (Ib), зокрема, в способах, описаних в даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює сполуки загальної формули 16:



, 16

в якій R^1 , R^3 і R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище.

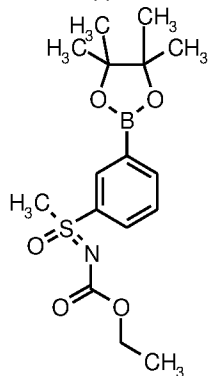
Відповідно до додаткового аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (Ib), зокрема, в способах, описаних в даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює сполуки загальної формули 39:



, 39

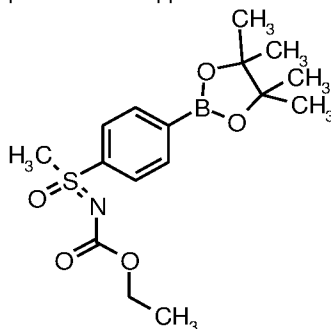
в якій Y являє собою OH, $-O-SO_2-CF_3$, Cl, Br, I, SH або $-SO_2Cl$, переважно OH, $-O-SO_2-CF_3$ або Cl.

Відповідно до додаткового аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I) або (Ib), зокрема, в способах, описаних в даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює сполуку формули:



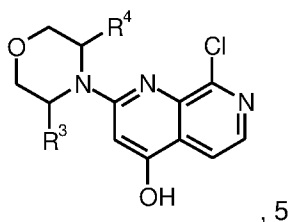
(що також має назву 4,4,5,5-тетраметил-(3-(N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфонімідоїл)феніл)-1,3,2-діоксаборолан).

Відповідно до додаткового аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I) або (Ib), зокрема, в способах, описаних в даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює сполуку формули:



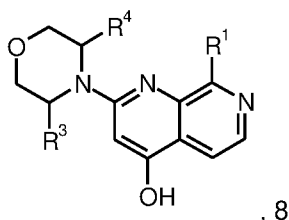
(що також має назву 4,4,5,5-тетраметил-(4-(N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфонімідоїл)феніл)-1,3,2-діоксаборолан).

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює застосування проміжних сполук загальної формули 5:



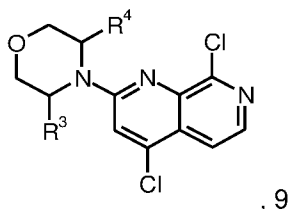
в якій R^3 і R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище, для одержання сполуки загальної формули (I) або (Ib) відповідно до визначення, наведеного вище.

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює застосування проміжних сполук загальної формули 8:



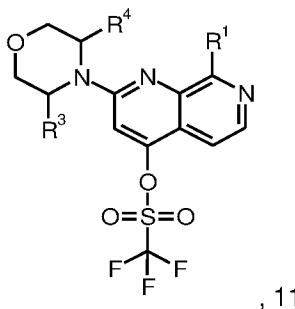
в якій R^1 , R^3 і R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище, для одержання сполуки загальної формули (I) або (Ib) відповідно до визначення, наведеного вище.

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює застосування проміжних сполук загальної формули 9:



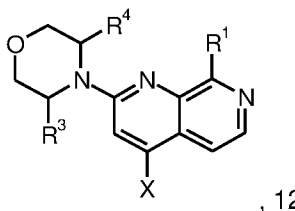
в якій R^3 і R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище, для одержання сполуки загальної формули (I) або (Ib) відповідно до визначення, наведеного вище.

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює застосування проміжних сполук загальної формули 11:



в якій R^1 , R^3 і R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище, для одержання сполуки загальної формули (I) або (Ib) відповідно до визначення, наведеного вище.

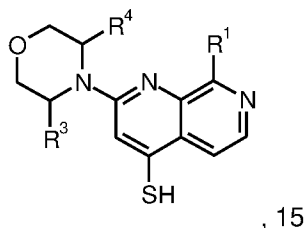
Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює застосування проміжних сполук загальної формули 12:



в якій R^1 , R^3 і R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище, і X означає хлор, бром або йод, для одержання сполуки загальної формули (I) або (Ib) відповідно до визначення, наведеного вище.

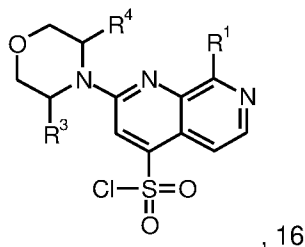
Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює застосування проміжних сполук

загальної формули 15:



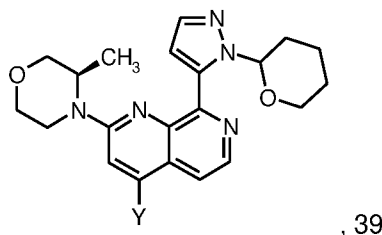
в якій R¹, R³ і R⁴ є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище, для одержання сполуки загальної формули (I) або (Ib) відповідно до визначення, наведеного вище.

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює застосування проміжних сполук загальної формули 16:



в якій R¹, R³ і R⁴ є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) або (Ib) вище, для одержання сполуки загальної формули (I) або (Ib) відповідно до визначення, наведеного вище.

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює застосування проміжних сполук загальної формули 39:



в якій Y являє собою OH, -O-SO₂-CF₃, Cl, Br, I, SH або -SO₂Cl, переважно OH, -O-SO₂-CF₃ або Cl, для одержання сполуки загальної формули (I) або (Ib) відповідно до визначення, наведеного вище.

Сполуки загальної формули (I) або (Ib) відповідно до винаходу демонструють цінний спектр дії, який неможливо було передбачити. Таким чином, вони є придатними для застосування як лікарських засобів для лікування і/або профілактики захворювань у людей і тварин.

Зокрема, несподівано було виявлено, що зазначені сполуки даного винаходу ефективно інгібують ATR-кіназу і тому можуть застосовуватися для лікування або профілактики захворювань, опосередкованих ATR-кіназою, зокрема гіперпроліферативних захворювань.

Даний винахід належить до способу застосування сполук і/або фармацевтичних композицій даного винаходу для лікування захворювань, зокрема гіперпроліферативних захворювань. Сполуки можуть бути використані для інгібування, блокування, зменшення, зниження і т.д. проліферації клітин і/або ділення клітин, і/або продукування апоптозу. Цей спосіб включає введення ссавцю, який цього потребує, зокрема людині, кількості сполуки даного винаходу, яка є ефективною для лікування захворювання. Гіперпроліферативні захворювання включають, але не обмежуються ними, наприклад, псоріаз, келоїди і інші гіперплазії, що вражають шкіру, доброякісну гіперплазію передміхурової залози (БПН), солідні пухлини, такі як рак молочної залози, дихальних шляхів, головного мозку, репродуктивних органів, травного тракту, сечових шляхів, очей, печінки, шкіри, голови і шиї, щитовидної залози, паразитовидної залози і їх віддалені метастази. Такі захворювання також включають лімфому, саркому і лейкомі.

Приклади раку молочної залози включають, але не обмежуються ними, інвазивну дуктальну карциному, інвазивну лобулярну карциному, дуктальну карциному *in situ* і лобулярну карциному *in situ*.

Приклади типів раку дихальних шляхів включають, але не обмежуються ними, дрібноклітинну і недрібноклітинну карциному легені, а також аденому бронхів і плевропульмонарну бластоми.

Приклади типів раку головного мозку включають, але не обмежуються ними, гліому стовбура головного мозку і гіпоталамічну гліому, астроцитому мозочка і мозку, медуллобластому, епендіому, а також нейроектодермальну пухлину і пухлину пінеальної ділянки.

5 Пухлини чоловічих репродуктивних органів включають, але не обмежуються ними, рак передміхурової залози і яєчка. Пухлини жіночих репродуктивних органів включають, але не обмежуються ними, рак ендометрія, шийки матки, яєчника, піхви і вульви, а також саркому матки.

10 Пухлини травного тракту включають, але не обмежуються ними, анальний рак, рак ободової кишки, колоректальний рак, рак стравоходу, жовчного міхура, шлунку, підшлункової залози, ректальний рак, рак тонкої кишки і слинної залози.

Пухлини сечових шляхів включають, але не обмежуються ними, рак сечового міхура, рак статевого члена, рак нирки, ниркової балії, сечоводу, уретри і людський папілярний нирковий рак.

15 Очні типи раку включають, але не обмежуються ними, внутрішньоочну меланому і ретинобластому.

20 Приклади типів раку печінки включають, але не обмежуються ними, гепатоцелюлярну карциному (карциноми клітин печінки з фіброламельярним варіантом або без нього), холангіокарциному (внутрішньопечінкову карциному жовчних протоків) і змішану гепатоцелюлярну холангіокарциному.

Типи раку шкіри включають, але не обмежуються ними, плоскоклітинну карциному, саркому Капоші, злоякісну меланому, рак шкіри клітин Меркеля і немеланомний рак шкіри.

25 Типи раку голови і шиї включають, але не обмежуються ними, гортанний, підглотковий, носоглотковий, ротоглотковий рак, рак губ і ротової порожнини і лускатоклітинний. Лімфоми включають, але не обмежуються ними, пов'язану зі СНІДом лімфому, неходжкінську лімфому, шкірну Т-клітинну лімфому, лімфому Беркіта, хворобу Ходжкіна і лімфому центральної нервової системи.

Саркоми включають, але не обмежуються ними, саркому м'яких тканин, остеосаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитому, лімфосаркому і рабдіоміосаркому.

30 Лейкемії включають, але не обмежуються ними, гостру мієлоїдну лейкемію, гостру лімфообластну лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлогенну лейкемію і волосатоклітинну лейкемію.

35 Ці захворювання були добре охарактеризовані у людей, але також існують з подібною етіологією у інших ссавців, і можуть лікуватися шляхом введення сполук або фармацевтичних композицій даного винаходу.

Даний винахід належить до лікування гіперпроліферативних захворювань з дефіцитом АТМ передачі сигналів і/або функції p53, зокрема карциноми легені, зокрема дрібноклітинного раку легені, колоректального раку, раку сечового міхура, лімфом, гліом і раку яєчників.

40 Зокрема, даний винахід належить до лікування карциноми легені, зокрема дрібноклітинного раку легені, колоректального раку, раку сечового міхура, лімфом, зокрема дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBC) і лімфоми з клітин мантійної зони (MCL), раку передміхурової залози, зокрема кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, гліом і раку яєчників.

45 Даний винахід додатково забезпечує застосування сполук загальної формули (I) або (Ib) і/або фармацевтичних композицій даного винаходу для приготування лікарського засобу для лікування і/або профілактики захворювань, особливо вищезгаданих захворювань, зокрема гіперпроліферативного захворювання.

Додатковим об'єктом даного винаходу є застосування сполук загальної формули (I) або (Ib) і/або фармацевтичних композицій даного винаходу для виготовлення лікарського засобу для лікування і/або профілактики порушень, зокрема порушень, згаданих вище.

50 Даний винахід також належить до сполук загальної формули (I) або (Ib) для застосування в способі лікування і/або профілактики захворювання, зокрема гіперпроліферативного захворювання.

55 Даний винахід додатково забезпечує спосіб лікування і/або профілактики захворювань, особливо вищезгаданих захворювань, зокрема гіперпроліферативного захворювання, використовуючи ефективну кількість сполук загальної формули (I) або (Ib) і/або фармацевтичних композицій даного винаходу.

60 Даний винахід додатково забезпечує сполуки загальної формули (I) або (Ib) і/або фармацевтичні композиції даного винаходу для застосування для лікування і/або профілактики захворювань, особливо вищезгаданих захворювань, зокрема гіперпроліферативного захворювання. Даний винахід додатково забезпечує сполуки загальної формули (I) або (Ib) і/або

фармацевтичні композиції даного винаходу для застосування в способі лікування і/або профілактики вищезгаданих захворювань, зокрема гіперпроліферативного захворювання.

Даний винахід додатково забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сполуку загальної формули (I) або (Ib), або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема її фармацевтично прийнятну сіль, або суміш таких, з одним або декількома наповнювачами, зокрема фармацевтично придатними наповнювачами, які є інертними і нетоксичними. Можна використовувати звичайні методи приготування таких фармацевтичних композицій в придатних лікарських формах.

Даний винахід також належить до фармацевтичних композицій, зокрема лікарських засобів, які містять принаймні одну сполуку відповідно до винаходу, звичайно разом з одним або декількома фармацевтично придатними наповнювачами, і до їх застосування для вищезгаданих цілей.

Фармацевтично прийнятні наповнювачі є нетоксичними, переважно вони є нетоксичними і інертними. Фармацевтично прийнятні наповнювачі включають, поміж інших, наступні речовини:

філери і наповнювачі (наприклад, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, така як, наприклад, Avicel®, лактоза, маніт, крохмаль, фосфат кальцію, такий як, наприклад, Di-Cafos®),

мазеві основи (наприклад, вазелінове масло, парафіни, тригліцериди, воски, віск вовни, спирти воску вовни, ланолін, гідрофільна мазь, поліетиленгліколі),

основи для супозиторіїв (наприклад, поліетиленгліколі, какао-масло, твердий жир),

розчинники (наприклад, вода, етанол, ізопропанол, гліцерин, пропіленгліколь, жирні олії - тригліцериди з середньою довжиною ланцюга, рідкі поліетиленгліколі, парафіни),

поверхнево активні речовини, емульгатори, диспергатори або змочувачі (наприклад, додецилсульфат натрію, лецитин, фосфоліпіди, жирні спирти, такі як, наприклад, Lanette®, складні ефіри сорбіту і жирних кислот, такі як, наприклад, Span®, поліоксіетиленові складні ефіри сорбіту і жирних кислот, такі як, наприклад, Tween®, поліоксіетиленові гліцериди жирних кислот, такі як, наприклад, Cremophor®, поліоксіетиленові складні ефіри жирних кислот, поліоксіетиленові прості ефіри жирних спиртів, гліцеринові складні ефіри жирних кислот, поллоксамери, такі як, наприклад, Pluronic®),

буфери, а також кислоти і основи (наприклад, фосфати, карбонати, лимонна кислота, оцтова кислота, хлористоводнева кислота, розчин гідроксиду натрію, карбонат амонію, трометамол, триетаноламін),

ізотонічні засоби (наприклад, глюкоза, хлорид натрію),

адсорбенти (наприклад, високодисперсний силікагель),

агенти, що підвищують в'язкість, гелеутворювачі, загусники і/або зв'язуючі (наприклад, полівінілпіролідон, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, крохмаль, карбомери, поліакрилові кислоти, такі як, наприклад, Carbopol®, альгірати, желатин),

розпушувачі (наприклад, модифікований крохмаль, натрійкарбоксиметилцелюлоза, натрію крохмальгліколят, такий як, наприклад, Explotab®, поперечно зшитий полівінілпіролідон, натрійкроскармелоза, така як, наприклад, AcDiSol®),

регулятори потоку, змащувальні речовини, ковзні речовини і розділові змазки для прес-форм (наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, високодисперсний силікагель, такий як, наприклад, Aerosil®),

покриваючі матеріали (наприклад, цукор, шелак) і плівкоутворювачі для плівок або дифузійних мембран, які розчиняються швидко або модифікованим чином (наприклад, полівінілпіролідони, такі як, наприклад, Kollidon®, полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, етилцелюлоза, фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетат целюлози, ацетатфталат целюлози, поліакрилати, поліметакрилати, такі як, наприклад, Eudragit®),

речовини для капсул (наприклад, желатин, гідроксипропілметилцелюлоза),

синтетичні полімери (наприклад, полілактиди, полігліколіди, поліакрилати, поліметакрилати, такі як, наприклад, Eudragit®, полівінілпіролідони, такі як, наприклад, Kollidon®, полівінілові спирти, полівінілацетати, поліетиленоксиди, поліетиленгліколі і їх співполімери і блок-співполімери),

пластифікатори (наприклад, поліетиленгліколі, пропіленгліколь, гліцерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

речовини, що сприяють проникненню,

стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота, аскорбілпальмітат, аскорбат натрію, бутилгідроксіанізол, бутилгідрокситолуол, пропілгалат),

консерванти (наприклад, парабени, сорбінова кислота, тіомерсал, хлорид бензалконію,

ацетат хлоргексидину, бензоат натрію),

барвники (наприклад, неорганічні пігменти, такі як, наприклад, оксиди заліза, діоксид титану),

ароматизуючі речовини, підсолоджувачі, речовини, що коригують смак і/або запах.

Додаткові наповнювачі і методики описані в наступних посиланнях, кожне з яких включене в даний документ шляхом посилання: Powell, M.F. і ін., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; і Nema, S. і ін., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171,

Даний винахід також належить до фармацевтичної комбінації, зокрема лікарського засобу, що містить принаймні одну сполуку відповідно до винаходу і принаймні один або декілька додаткових активних компонентів, зокрема для лікування і/або профілактики вищезгаданих захворювань.

Даний винахід додатково забезпечує фармацевтичну комбінацію, яка містить:

один або декілька активних компонентів, вибраних зі сполуки загальної формули (I) або (Ib),

і

один або декілька активних компонентів, вибраних з антигіперпроліферативних, цитостатичних або цитотоксичних речовин для лікування злоякісних новоутворень.

Термін "комбінація" в даному винаході застосовується як відомий спеціалістам в даній галузі техніки і може бути представлений у вигляді фіксованої комбінації, нефіксованої комбінації або набору компонентів.

Термін "фіксована комбінація" в даному винаході застосовується як відомий спеціалістам в даній галузі техніки і його визначають як комбінацію, в якій, наприклад, перший активний компонент і другий активний компонент присутні разом в одній одиничній лікарській формі або в формі єдиного цілого. Одним з прикладів терміну "фіксована комбінація" є фармацевтична композиція, в якій перший активний компонент і другий активний компонент присутні в суміші для одночасного введення, як, наприклад, в складі. Другим прикладом терміну "фіксована комбінація" є фармацевтична комбінація, в якій перший активний компонент і другий активний компонент присутні в одній одиниці в незмішаному стані.

Нефіксована комбінація або "набір компонентів" в даному винаході застосовується як відомий спеціалістам в даній галузі техніки і його визначають як комбінацію, в якій перший активний компонент і другий активний компонент присутні в більш ніж одній одиниці. Одним з прикладів нефіксованої комбінації або набору компонентів є комбінація, в якій перший активний компонент і другий активний компонент присутні роздільно. Компоненти нефіксованої комбінації або набору компонентів можуть бути введені роздільно, послідовно, одночасно, паралельно або хронологічно зміщено.

Сполуки даного винаходу можуть вводитися у вигляді єдиного лікарського засобу або в комбінації з одним або декількома іншими фармацевтично активними компонентами, де комбінація не викликає неприємні побічні дії. Даний винахід належить також до таких фармацевтичних комбінацій. Наприклад, сполуки даного винаходу можна комбінувати з відомими хіміотерапевтичними засобами і/або протипухлинними засобами, наприклад, антигіперпроліферативними засобами або засобами, застосовуваними при інших показаннях, і т. ін., а також з добавками і їх комбінаціями. Засоби, що застосовуються при інших показаннях, включають, але не обмежуються ними, антиангіогенні засоби, інгібітори мітозу, алкілюючі засоби, анти-метаболіти, ДНК-інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, інгібітори ферментів, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді або антигормони.

Наприклад, сполуки даного винаходу, для лікування злоякісних новоутворень, можна комбінувати з відомими антигіперпроліферативними, цитостатичними або цитотоксичними речовинами.

Приклади придатних антигіперпроліферативних, цитостатичних або цитотоксичних активних компонентів комбінацій включають наступні:

131I-chTNT, абарелікс, абіратерон, акларубіцин, адо-трастузумаб емтансин, афатиніб, афліберцепт, алдеслейкін, алемтузумаб, алендронова кислота, алітретиніон, алтретамін, аміфостин, аміноглутетимід, гексил амінолевулінат, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитіолетіон, ангіотензин II, антитромбін III, апрепітант, арцитумомаб, арглабін, триоксид миш'яку, аспарагіназа, акситиніб, азацитидин, базиліксимаб, белотекан, бендамустин, белінонстат, бевацизумаб, бексаротен, бікалутамід, бісантрен, блеоміцин, бортезоміб, бусерелін,

босутиніб, брентуксимаб ведотин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиніб, фолінат кальцію, левофолінат кальцію, капецитабін, капромаб, карбоплатин, карфілзоміб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкін, церитиніб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовір, цинакалцет, цисплатин, кладрибін, клодренова кислота, клофарабін, копанлісіб, крисантаспас, циклофосфамід, ципротерон, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, дарбепоедин альфа, дабрафеніб, дасатиніб, даунорубіцин, децитабін, дегарелікс, денілейкін, дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелін, дексразоксан, диброспідій хлорид, діангідрогалактитол, диклофенак, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубіцин, доксорубіцин + естрон, дронабінол, екулізумаб, едреколомаб, еліптиній ацетат, елтромбопаг, ендостатин, еноцитабін, ензалутамід, епірубіцин, епітіостанол, епоетин альфа, епоетин бета, епоетин зета, ептаплатин, ерибулін, ерлотиніб, есомепразол, естрадіол, естрамустин, етопосид, еверолімус, ексеместан, фадрозол, фентаніл, філграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабін, фторурацил, флутамід, фолінова кислота, форместан, фосапрепітант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотерова кислота меглумін, гадоверсетамід, гадоксетова кислота, нітрат галію, ганірелікс, гефітиніб, гемцитабін, гемтузумаб, глукарпідас, глутоксим, GM-CSF, гoserелін, гранісетрон, колонієстимулюючий фактор гранулоцитів, дигідрохлорид гістаміну, гістрелін, гідроксикарбамід, зерна I-125, лансопразол, ібандронова кислота, ібритумомаб тіуксетан, ібрутиніб, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб, іміквімод, імпрсульфан, індисетрон, інкадренова кислота, мебулат інгенол, інтерферон альфа, інтерферон бета, інтерферон гамма, іобітридол, іобенгуан (123I), іомепрол, іпілімумаб, іринотекан, ітраконазол, іксабепілон, ланреотид, лапатиніб, лазохолін, леналідомід, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелін, левамисол, левоноргестрел, натрію левотироксин, лісурид, лобоплатин, ломустин, лонідамін, масопротекс, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепітіостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламінолевулінат, метилпреднізолон, метилтестостерон, метиросин, міфамуртид, мілтефосин, міриплатин, мітобронітол, мітогуазон, мітолактол, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, могамулізумаб, молграмостим, мопідамол, гідрохлорид морфіну, сульфат морфіну, набілон, набіксимолс, нафарелін, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, недаплатин, неларабін, неридронова кислота, ніволумабпентетретиотид, нілутиніб, нілутамід, німоразол, німотузумаб, німустин, нітракрин, ніволумаб, обінутузумаб, октреотид, офатумумаб, омацетаксин мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекін, орготеїн, орилотимод, оксаліплатин, оксикодон, оксиметолон, озогаміцин, р53 генна терапія, паклітаксел, паліфермін, зерна паладію-103, палонсетрон, памідренова кислота, панітумумаб, пантопразол, пазопаніб, пегаспаргаза, ПЕГ-епоетин бета (метокси-ПЕГ-епоетин бета), пембролізумаб, пегфілграстим, пегінтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломіцин, перфлбутан, перфосфамід, пертузумаб, піцибаніл, пілокарпін, пірарубіцин, піксантрон, плериксафор, плікаміцин, поліглусам, фосфат поліестрадіолу, полівінілпіролідон + гіалуронат натрію, полісахарид-К, помалідомід, понатиніб, натрію порфімер, пралатрексад, преднімустин, преднісон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хінаголід, рабепразол, ракотумумаб, хлорид радію-223, радотиніб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранімустин, расбурикас, разоксан, рефаметиніб, регорафеніб, ризедронова кислота, етидронат ренію-186, ритуксимаб, ромідепсин, роміпlostим, ромуртид, роніцикліб, самарій (153Sm) лексидроном, сарграмостим, сатумомаб, секретин, сипулейцел-Т, сизофіран, собузоксан, натрію гліцидидазол, сорафеніб, станозолол, стрептозоцин, сунітиніб, талапорфін, тамібаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермін, тецелейкін, технецій (99mTc) нофетумумаб-мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гімерацил + отерацил, темопорфін, темозоломід, темсиrolімус, теніпосид, тестостерон, тетрофосмін, талідомід, тіотепа, тималфасин, тиротропін альфа, тіогуанін, тоцилізумаб, топотекан, тореміфен, тоситумомаб, трабектедин, трамадол, трастузумаб, трастузумаб емтансин, треосульфат, третиноїн, трифлуридин + типірацил, трилостан, трипторелін, траметиніб, трофосфамід, тромбopoетин, триптофан, убенімекс, валатиніб, валрубіцин, вандетаніб, вапреотид, вемурафеніб, вінбластин, вінкрисин, віндесин, вінфлунін, вінорелбін, вісмодегіб, вориностат, ворозол, скляні мікросфери ітрію-90, зиностатин, зиностатин стимулятор, золедренова кислота, зорубіцин.

В кращому варіанті здійснення фармацевтична комбінація даного винаходу містить сполуку загальної формули (I) або (Ib), і

один або декілька активних компонентів, вибраних з карбоплатину і цисплатину.

Як правило, застосування антигіперпроліферативних, цитостатичних або цитотоксичних активних компонентів в комбінації зі сполукою або фармацевтичною композицією даного винаходу буде сприяти:

(1) - отриманню кращої ефективності в зниженні росту пухлини або навіть усуненню пухлини

в порівнянні з введенням тільки одного із засобів,

(2) - забезпеченню введення менших кількостей введених хіміотерапевтичних засобів,

(3) - забезпеченню хіміотерапевтичного лікування, яке добре переноситься пацієнтом з меншою кількістю шкідливих фармакологічних ускладнень, ніж спостерігається при монохіміотерапіях і визначених інших комбінованих терапіях,

(4) - забезпеченню лікування більш широкого спектру різних типів раку у ссавців, особливо людей,

(5) - забезпеченню більш високого показника відповіді серед лікованих пацієнтів,

(6) - забезпеченню більш тривалого часу виживання серед лікованих пацієнтів в порівнянні зі стандартними хіміотерапевтичними методами лікування,

(7) - забезпеченню більш тривалого часу прогресії пухлини, і/або

(8) - отриманню результатів ефективності і переносимості, принаймні настільки ж гарних, як результати для засобів, використовуваних окремо, в порівнянні з відомими випадками, коли комбінації інші протиракових засобів здійснюють антагоністичні дії.

Крім того, сполуки загальної формули (I) також можна застосовувати в комбінації з променевою терапією і/або оперативним втручанням.

В додатковому варіанті здійснення даного винаходу, сполуку даного винаходу можна застосовувати для сенсibilізації клітини до радіації. Тобто, обробка клітини сполукою даного винаходу перед обробкою клітини опроміненням робить клітину більш сприйнятливою до пошкодження ДНК і некрозу, ніж була би клітина за відсутності якої-небудь обробки сполукою винаходу. В одному аспекті клітину обробляють принаймні однією сполукою винаходу.

Таким чином, даний винахід також забезпечує спосіб умиротворення клітини, при якому в клітину вводять одну або декілька сполук винаходу в комбінації зі звичайною променевою терапією.

Даний винахід також забезпечує спосіб надання клітині більшої сприйнятливості до некрозу, при якому клітину обробляють одним або декількома сполуками винаходу перед визначеною обробкою клітини, мета якої - викликати або індукувати її некроз. В одному аспекті, після того, як клітину обробляють однією або декількома сполуками винаходу, клітину обробляють принаймні однією сполукою, або принаймні одним методом, або їх комбінацією, для того щоби викликати пошкодження ДНК з метою інгібування функції нормальної клітини або умиротворення клітини.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу, клітину умиротворяють шляхом обробки клітини принаймні одним засобом, що пошкоджує ДНК. Тобто, після обробки клітини однією або декількома сполуками винаходу з метою сенсibilізувати клітину до некрозу, клітину обробляють принаймні одним засобом, що ушкоджує ДНК, з метою умиротворення клітини. Засоби, які пошкоджують ДНК, придатні для даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, хіміотерапевтичні засоби (наприклад, цисплатин), іонізуюче випромінювання (рентгенівське випромінювання, ультрафіолетове випромінювання), карциногенні речовини, і мутагенні засоби.

В іншому варіанті здійснення, клітину умиротворяють шляхом обробки клітини принаймні одним методом, мета якого - викликати або індукувати пошкодження ДНК. Такі методи включають, але не обмежуються ними, активацію шляхів передачі сигналів в клітинах, які приводять до пошкодження ДНК, коли даний шлях активується, інгібування шляхів передачі сигналів в клітинах, які приводять до пошкодження ДНК, коли даний шлях інгібується, і індукування біохімічної зміни в клітині, де зміна приводить до пошкодження ДНК. Як необмежувачий приклад, можна інгібувати шлях ДНК-репарації в клітині, таким чином попереджуючи репарації пошкодженої ДНК і, в результаті, одержуючи аномальне накопичення пошкоджень ДНК в клітині.

В одному аспекті винаходу, сполуку винаходу вводять в клітину перед опроміненням або іншим індукуванням ушкодження ДНК в клітині. В іншому аспекті винаходу, сполуку винаходу вводять в клітину разом з опроміненням або іншим індукуванням ушкодження ДНК в клітині. В ще одному аспекті винаходу, сполуку винаходу вводять в клітину безпосередньо після початку опромінення або іншого індукування ушкодження ДНК в клітині.

В іншому аспекті, клітина є клітиною в умовах *in vitro*. В іншому варіанті здійснення, клітина є клітиною в умовах *in vivo*.

Сполуки загальної формули (I) або (Ib) можуть діяти системно і/або місцево. Для цієї мети вони можуть бути введені придатним чином, наприклад, пероральним, парентеральним, внутрішньолегеневим, назальним, сублінгвальним, лінгвальним, букальним, ректальним, дермальним, трансдермальним, кон'юнктивальним, вушних шляхом, або у вигляді імплантату або стенту.

Сполуки загальної формули (I) або (Ib) можна вводити в лікарських формах, придатних для цих шляхів введення.

Придатними лікарськими формами для перорального введення є форми, які вивільняють сполуки загальної формули (I) або (Ib) швидко і/або модифікованим чином, функціонують відповідно до відомого рівня техніки і містять сполуки загальної формули (I) або (Ib) в кристалічній і/або аморфній і/або розчиненій формі, наприклад, таблетки (не вкриті або вкриті оболонкою таблетки, наприклад, з ентросоліюбильними покриттями або покриттями, які розчиняються з затримкою або нерозчинні, які контролюють вивільнення сполуки загальної формули (I) або (Ib)), таблетки або плівки/облатки, які швидко розпадаються в ротовій порожнині, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад, тверді або м'які желатинові капсули), таблетки, вкриті цукровою оболонкою, гранули, пелети, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

Парентеральне введення можна виконати, уникаючи стадії абсорбції (наприклад, внутрішньовенним, внутрішньоартеріальним, внутрішньосерцевим, інтраспінальним або інтралюмбальним шляхом) або з включенням стадії абсорбції (наприклад, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньошкірним, черезшкірним або внутрішньочеревним шляхом). Придатні лікарські форми для парентерального введення включають склади для ін'єкцій і інфузій в формі розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошків.

Для інших шляхів введення придатними прикладами є лікарські форми для інгаляції або інгаляційні лікарські засоби (що включають використання порошкових інгаляторів, небулайзерів), краплі в ніс, розчини або спреї; таблетки, плівки/облатки або капсули для лінгвального, сублінгвального або букального введення, плівки/облатки або капсули, супозиторії, препарати для введення в вуха або в очі (наприклад, очні ванночки, очні вставки, вушні краплі, вушні порошки, препарати для промивання вух, вушні тампони), вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, збовтувані суміші), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (наприклад, пластири), молочко, пасти, піни, присипки, імплантати, внутрішньоматкові спіралі, вагінальні кільця або стенти.

Сполуки загальної формули (I) або (Ib) можуть бути переведені в згадані лікарські форми. Це можна виконати відомим *per se* способом, шляхом змішування з фармацевтично придатними наповнювачами.

Такі наповнювачі включають носії (наприклад, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, маніт), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколі), емульгатори і диспергуючі або змочувальні засоби (наприклад, додецилсульфат натрію, поліоксисорбітанолеат), зв'язуючі (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні і природні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, наприклад, аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, наприклад, оксиди заліза) і речовини, що коригують смак і/або запах.

Фармацевтично прийнятні наповнювачі є нетоксичними, переважно вони нетоксичні і інертні. Фармацевтично прийнятні наповнювачі включають, поміж інших, наступні речовини:

філери і наповнювачі (наприклад, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, така як, наприклад, Avicel®, лактоза, маніт, крохмаль, фосфат кальцію, такий як, наприклад, Di-Cafos®),

мазеві основи (наприклад, вазелінове масло, парафіни, тригліцериди, воски, віск вовни, спирти воску вовни, ланолін, гідрофільна мазь, поліетиленгліколі),

основи для супозиторіїв (наприклад, поліетиленгліколі, какао-масло, твердий жир), розчинники (наприклад, вода, етанол, ізопропанол, гліцерин, пропіленгліколь, жирні олії - тригліцериди з середньою довжиною ланцюга, рідкі поліетиленгліколі, парафіни),

поверхнево активні речовини, емульгатори, диспергатори або змочувачі (наприклад, додецилсульфат натрію, лецитин, фосфоліпіди, жирні спирти, такі як, наприклад, Lanette®, складні ефіри сорбіту і жирних кислот, такі як, наприклад, Span®, поліоксіетиленові складні ефіри сорбіту і жирних кислот, такі як, наприклад, Tween®, поліоксіетиленові гліцериди жирних кислот, такі як, наприклад, Cremophor®, поліоксіетиленові складні ефіри жирних кислот, поліоксіетиленові прості ефіри жирних спиртів, гліцеринові складні ефіри жирних кислот, поллоксамери, такі як, наприклад, Pluronic®),

буфери, а також кислоти і основи (наприклад, фосфати, карбонати, лимонна кислота, оцтова кислота, хлористоводнева кислота, розчин гідроксиду натрію, карбонат амонію, трометамол, триетаноламін),

ізотонічні засоби (наприклад, глюкоза, хлорид натрію),

адсорбенти (наприклад, високодисперсний силікагель),

агенти, що підвищують в'язкість, гелеутворювачі, загусники і/або зв'язуючі (наприклад, полівінілпіролідон, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, крохмаль, карбомери, поліакрилові кислоти, такі як, наприклад, Carborol®, альгінати, желатин),

розпушувачі (наприклад, модифікований крохмаль, натрійкарбоксиметилцелюлоза, натрію

крохмальгліколят, такий як, наприклад, Explotab®, поперечно зшитий полівінілпіролідон, натрійкроскармелоза, така як, наприклад, AcDiSol®),

регулятори потоку, змащувальні речовини, ковзні речовини і розділові змазки для прес-форм (наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, високодисперсний силікагель, такий як, наприклад, Aerosil®),

покриваючі матеріали (наприклад, цукор, шелак) і плівкоутворювачі для плівок або дифузійних мембран, які розчиняються швидко або модифікованим чином (наприклад, полівінілпіролідони, такі як, наприклад, Kollidon®, полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, етилцелюлоза, фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетат целюлози, ацетатфталат целюлози, поліакрилати, поліметакрилати, такі як, наприклад, Eudragit®),

речовини для капсул (наприклад, желатин, гідроксипропілметилцелюлоза),

синтетичні полімери (наприклад, полілактиди, полігліколіди, поліакрилати, поліметакрилати, такі як, наприклад, Eudragit®, полівінілпіролідони, такі як, наприклад, Kollidon®, полівінілові спирти, полівінілацетати, поліетиленоксиди, поліетиленгліколі і їх співполімери і блок-співполімери),

пластифікатори (наприклад, поліетиленгліколі, пропіленгліколь, гліцерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

речовини, що сприяють проникненню,

стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота, аскорбілпальмітат, аскорбат натрію, бутилгідроксіанізол, бутилгідрокситолуол, пропілгалат),

консерванти (наприклад, парабени, сорбінова кислота, тіомерсал, хлорид бензалконію, ацетат хлоргексидину, бензоат натрію),

барвники (наприклад, неорганічні пігменти, такі як, наприклад, оксиди заліза, діоксид титану),

ароматизуючі речовини, підсолоджувачі, речовини, що коригують смак і/або запах.

Даний винахід додатково забезпечує лікарські засоби, які містять принаймні одну сполуку загальної формули (I) або (Ib), типово разом з одним або декількома інертними, нетоксичними фармацевтично придатними наповнювачами, і їх застосування для вищезгаданих цілей.

Виходячи зі стандартних лабораторних методів, відомих для оцінки сполук, придатних для лікування гіперпроліферативних захворювань, за допомогою стандартних тестів на токсичність і стандартних фармакологічних аналізів для визначення параметрів лікування станів, ідентифікованих вище, у ссавців, і шляхом порівняння цих результатів з результатами відомих активних компонентів або лікарських засобів, які застосовуються для лікування цих станів, може бути легко визначене ефективне дозування сполук даного винаходу для лікування кожного бажаного показання. Кількість активного компонента, що підлягає введенню для лікування одного з цих станів, може широко варіюватися відповідно до таких розглянутих факторів, як конкретна сполука і використовувана одиниця дозування, спосіб введення, період лікування, вік і стать пацієнта, що піддається лікуванню, і природа і вираженість стану, що піддається лікуванню.

Загальна кількість активного компонента, що підлягає введенню, загалом варіюється від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на добу, і переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 20 мг/кг маси тіла на добу. Клінічно придатні схеми дозування будуть варіюватися від дозування один-три рази на добу до дозування один раз кожні чотири тижні. Крім того, "перерви в прийомі лікарського засобу" протягом яких пацієнт не приймає лікарський засіб протягом певного проміжку часу, можуть бути вигідними для загальної рівноваги між фармакологічним ефектом і переносимістю. Одиниця дозування може містити від приблизно 0,5 мг до приблизно 1500 мг активного компонента, і може вводитися один або декілька разів на добу або менше одного разу на добу. Середнє добове дозування для введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні і парентеральні ін'єкції, і використання методик інфузії, переважно становитиме від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового ректального дозування переважно становитиме від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового вагінального дозування переважно становитиме від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового місцевого дозування переважно становитиме від 0,1 до 200 мг, які застосовують один-чотири рази на добу. Трансдермальна концентрація буде переважно такою, яка необхідна для підтримки добової дози від 0,01 до 200 мг/кг. Режим середнього добового інгаляційного дозування переважно становитиме від 0,01 до 100 мг/кг загальної маси тіла.

Безсумнівно, певний початковий і триваючий режим дозування для кожного пацієнта буде варіюватися залежно від природи і тяжкості стану, визначених лікуючим діагностом, активності

певної застосовуваної сполуки, віку і загального стану пацієнта, часу введення, шляху введення, швидкості виведення лікарського засобу з організму, комбінацій лікарських засобів і т. ін. Бажаний спосіб лікування і кількість доз сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру або композиції можуть бути встановлені кваліфікованими спеціалістами в даній галузі з використанням звичайного експериментального лікування.

Незважаючи на це, може існувати необхідність у відхиленні від зазначених кількостей, а саме залежно від маси тіла, шляху введення, індивідуальної реакції на активний компонент, типу складу, і часу або інтервалу введення. Наприклад, в деяких випадках може бути достатньо кількостей, менших згаданої вище мінімальної кількості, в той час як в інших випадках згадана верхня межа повинна бути перевищена. У випадку введення більш значних кількостей, може виявитися доцільним розділяти їх на декілька індивідуальних доз, що вводяться протягом дня.

Якщо не зазначено інше, відсоткові значення, згадані в тестах і прикладах, які наведені нижче, є відсотковими значеннями за масою; частини є частинами за масою. Співвідношення розчинників, ступені розбавлень і дані концентрацій для розчинів рідина/рідина в кожному випадку перераховані на об'єм.

Синтез сполук (огляд):

Сполуки даного винаходу можна одержати, як описано в наступному розділі. Схеми і методики, описані нижче, ілюструють загальні шляхи синтезу сполук загальної формули (I) винаходу і не призначені для обмеження обсягу винаходу. Спеціалісту в даній галузі техніки абсолютно ясно, що порядок перетворень, проілюстрований на схемах, можна модифікувати різними шляхами. Таким чином, порядок перетворень, проілюстрований на схемах, не призначений для обмеження обсягу винаходу. Крім того, взаємоперетворення будь-якого із замісників можна виконати до і/або після зразкових перетворень. Дані модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп, відщеплення захисних груп, обмін, відновлення або окиснення функціональних груп, галогенування, металування, заміщення або інші реакції, відомі спеціалісту в даній галузі техніки. Такі перетворення включають ті, які вводять функціональну групу, яка дозволяє додаткове взаємоперетворення замісників. Придатні захисні групи і методи їх введення і відщеплення добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, P.G.M. Wuts і T.W. Greene in "Protective groups in organic synthesis", 4-те видання, Wiley 2006). Характерні приклади описані в наступних параграфах. Крім того, може існувати можливість проведення двох або більшої кількості послідовних стадій без здійснення виділення продуктів між зазначеними стадіями, наприклад, у вигляді реакції "в одній посудині", що добре відомо спеціалісту в даній галузі техніки.

Синтези 2-(морфолін-4-іл)-1,7-нафтиридинових похідних відповідно до даного винаходу переважно проводять відповідно до загальної послідовності синтезу, показаної на схемах 1-6:

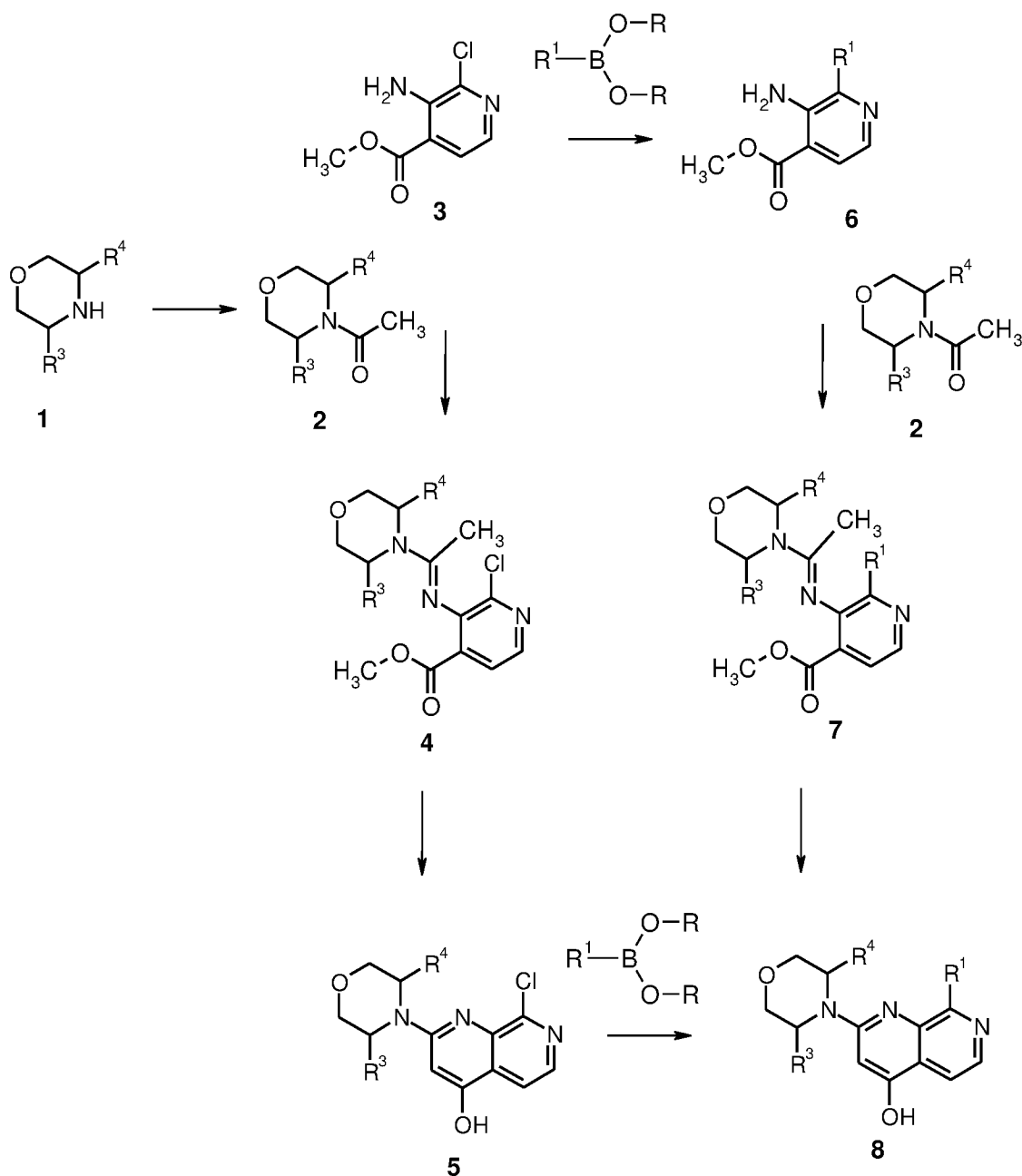


Схема 1: Шлях одержання сполук загальної формули 8, де R¹, R³ і R⁴ мають значення, наведені для загальної формули (I) вище і R являє собою алкіл. Крім того, замісники R¹ можуть нести захисну групу, і взаємоперетворення будь-якого із замісників R¹ можна виконати до і/або після зразкових перетворень. Дані модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп або відщеплення захисних груп. Придатні захисні групи і методи їх введення і відщеплення добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3-є видання, Wiley 1999). Характерні приклади описані в наступних параграфах.

Вихідна речовина метил-3-аміно-2-хлорпіридин-4-карбоксилат 3 (CAS №: 173435-41-1) є комерційно доступною або може бути одержана відповідно до літературної методики (див. Journal of Heterocyclic Chemistry, 38(1), 99-104; 2001).

Стадія 1 → 2 (схема 1)

Утворення амідів

На першій стадії (схема 1), морфолінову похідну 1 (яка є комерційно доступною або описана в літературі) можна перетворити на відповідний ацетамід 2, використовуючи ацетилюючий реагент. Вихідний морфолін можна використовувати або у вигляді солі (наприклад, солі з HCl), або у вигляді вільного аміну.

Наприклад, морфолін 1 можна ацетилювати, використовуючи ацетилхлорид в органічному

розчиннику, такому як дихлорметан, за присутності основи, такої як K_2CO_3 . Ацетилювання також можна виконати, використовуючи ангідрид оцтової кислоти в піридині. Альтернативно, для перетворення можна використовувати оцтову кислоту, основу і активуючий реагент, що утворює активний складний ефір *in situ* в органічному розчиннику. Для огляду див.: C.A.G.N. Montalbetti і V. Falque *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852 і посилання в ньому).

Стадія 3 → 4 (схема 1)

Утворення амідинів

Метил-3-аміно-2-хлорпіридин-4-карбоксилат 3 піддають реакції з морфолінамідом формули 2 в реакції утворення амідину з одержанням сполук загальної формули 4. Типово реакцію виконують з $POCl_3$, чистим або в органічному розчиннику, при температурі в інтервалі між 0 °C і температурою кипіння вибраного розчинника. Переважно для даної реакції використовують галогенований розчинник, такий як хлороформ, DCE або ДХМ.

Стадія 4 → 5 (схема 1)

Утворення нафтиридинів

Амідини формули 4 можна перетворити на відповідні 2-(морфолін-4-іл)-1,7-нафтиридини формули 5. Типово реакцію виконують в органічному розчиннику при температурі між -20 °C і температурою кипіння вибраного розчинника з використанням сильної основи. Переважно як основу використовують LiHMDS, KHMDS, NaHMDS або LDA.

Стадія 5 → 8 (схема 1)

Каталізована паладієм реакція з бороновими кислотами

Хлорнафтиридини формули 5 можна піддати реакції з похідною боронової кислоти $R^1-B(OR)_2$ з одержанням сполуки формули 8. Похідна боронової кислоти може являти собою боронову кислоту ($R = -H$) або складний ефір боронової кислоти, наприклад, її складний ізопропіловий ефір ($R = -CH(CH_3)_2$), переважно складний ефір, одержаний з пінаколу, в якому проміжна боронова кислота утворює 2-арил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан ($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$). NH групи гетероциклу R^1 похідних боронової кислоти можуть бути замасковані будь-якою придатною захисною групою (див. Green, Wuts, "Protective groups in organic synthesis" 1999, John Wiley & Sons і наведені там посилання). Відповідну захисну групу можна видаляти на будь-якій зручній стадії синтезу. Переважно під час синтезу як захисні групи використовують THP (тетрагідропіраніл), BOC (трет-бутоксикарбоніл) або PMB (пара-метоксибензил).

Реакцію сполучення каталізують паладієвим каталізатором, наприклад, Pd(0) каталізаторами, подібними тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) $[Pd_2(dba)_3]$, або Pd(II) каталізаторами, подібними дихлор-біс(трифенілфосфін)-паладію(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, ацетату паладію(II) і трифенілфосфіну або дихлоридом $[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]$ паладію.

Реакцію переважно проводять в суміші розчинника, подібного 1,2-диметоксіетану, діоксану, ДМФА, DME, ТГФ або ізопропанолу, з водою і за присутності основи, подібної карбонату калію, бікарбонату натрію або фосфату калію.

(Для огляду див.: D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 і наведені там посилання).

Реакцію виконують при температурах, що охоплюють діапазон від кімнатної температури (тобто прибл. 20 °C) до температури кипіння відповідного розчинника. Далі, реакцію можна виконати при температурах вище температури кипіння, використовуючи трубки високого тиску і мікрохвильову піч. Реакцію переважно завершують після спливу часу реакції від 1 до 36 годин.

Стадії послідовності синтезу, що приводить до нафтиридинів формули 8, також можна міняти місцями, використовуючи подібні умови реакцій для кожної стадії, як описано вище. Наприклад:

3 → 6 → 7 → 8

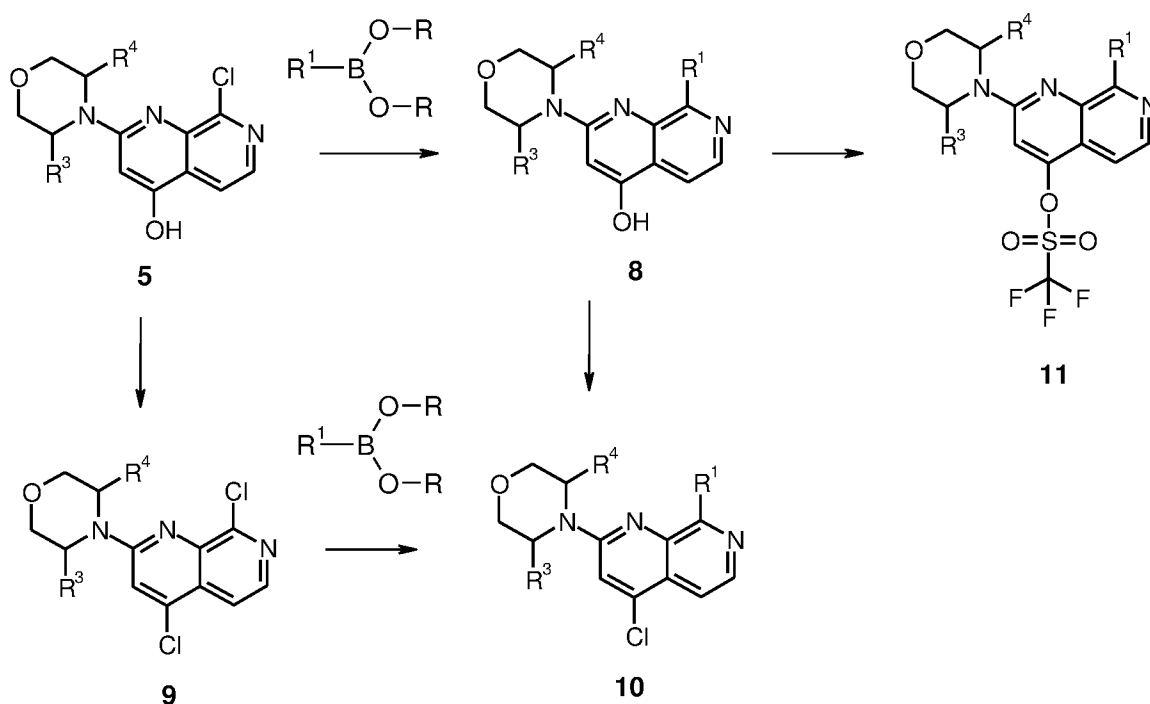


Схема 2: Шлях одержання сполук загальних формул 10 і 11, де R^1 , R^3 і R^4 мають значення, наведені для загальної формули (I) вище, і R являє собою алкіл. Крім того, замісники R^1 можуть нести захисну групу, і взаємоперетворення будь-якого із замісників R^1 можна виконати до і/або після зразкових перетворень. Дані модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп або відщеплення захисних груп. Придатні захисні групи і методи їх введення і відщеплення добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-тє видання, Wiley 1999). Характерні приклади описані в наступних параграфах.

Стадія 8 $\rightarrow$ 10 (схема 2)

Перетворення гідрокси на хлор-замісник

На наступній стадії, гідроксинафтиридин формули 8 перетворюють на відповідний хлорнафтиридин 10. Цю реакцію типово виконують з використанням POCl_3 без жодного додаткового розчинника. Реакцію типово проводять при підвищених температурах.

Стадії послідовності синтезу, що приводить до нафтиридинів формули 10, також можна міняти місцями, використовуючи подібні умови реакцій для кожної стадії, як описано вище. Наприклад:

5 $\rightarrow$ 9 $\rightarrow$ 10

Стадія 8 $\rightarrow$ 11 (схема 2)

Утворення трифлатів

Гідроксинафтиридин загальної формули 8 можна перетворити на відповідний трифлат формули 11. Типово гідроксинафтиридин 8 піддають реакції з трифлатуючим реагентом, таким як, наприклад, N-феніл-біс(трифторметансульфонімід), з основою або без неї, в органічному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан.

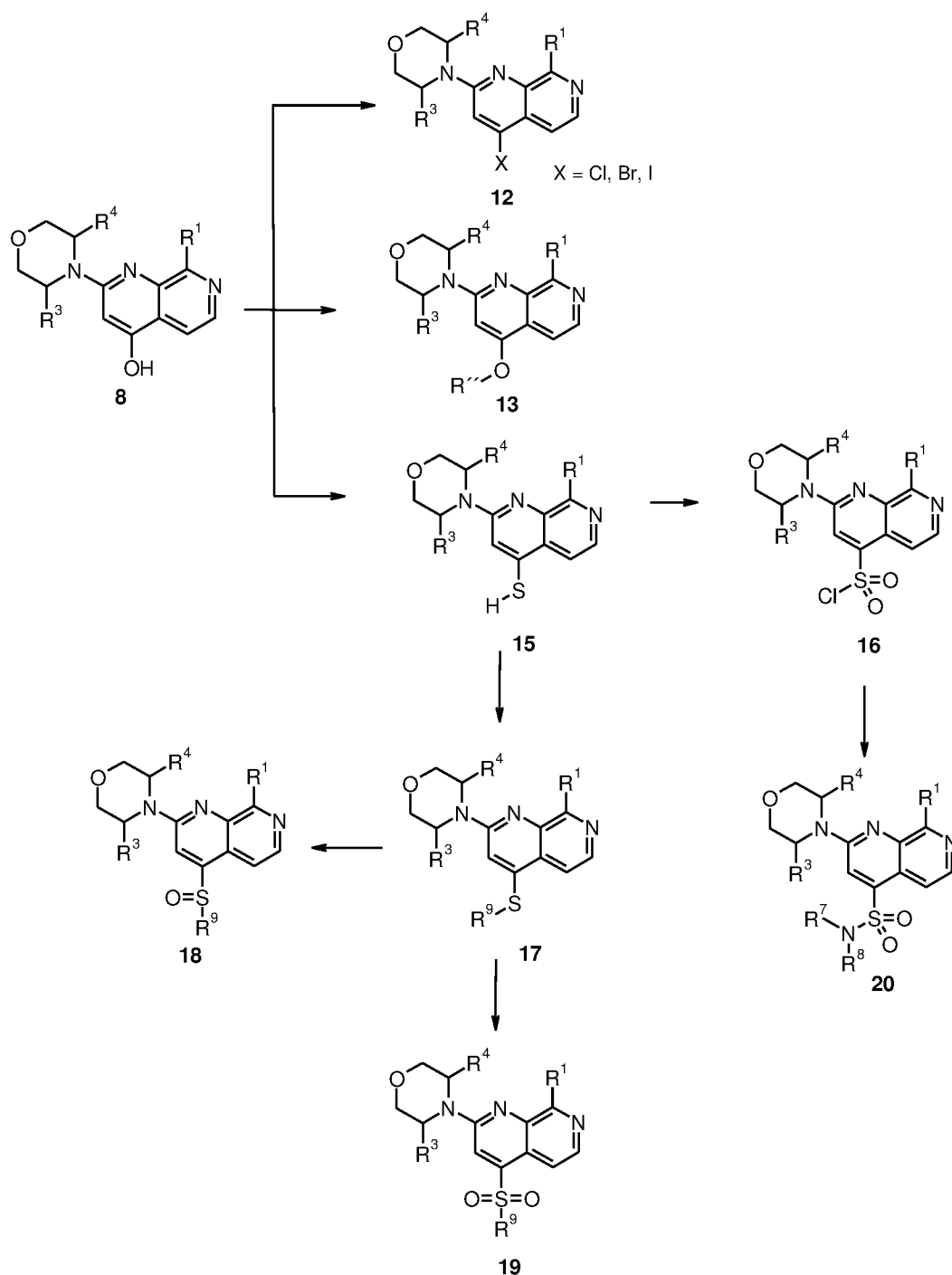


Схема 3: Шлях одержання сполук загальних формул 12, 13, 18, 19 і 20, де R^1 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 і R^9 мають значення, наведені для загальної формули (I) вище, і R'' являє собою C_1 - C_6 -алкіл або 3-10-членний гетероциклоалкіл. Крім того, замісники R^1 можуть нести захисну групу, і взаємоперетворення будь-якого із замісників R^1 можна виконати до і/або після зразкових перетворень. Дані модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп або відщеплення захисних груп. Придатні захисні групи і методи їх введення і відщеплення добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-тє видання, Wiley 1999). Характерні приклади описані в наступних параграфах.

Стадія 8 $\rightarrow$ 12 (схема 3)

Перетворення гідрокси на галоген (F, Br, Cl, I)

Перетворення гідроксинафтиридину 8 на галогенну сполуку формули 12 можна виконати (для галоген = Cl), наприклад, використовуючи хлоруючі реагенти, такі як трихлорфосфат, з органічним розчинником або без нього. Типово реакції виконують при підвищених

температурах. Для галоген = Br, можна використовувати реагенти, такі як трибромід фосфору або окситрибромід фосфору. Для галоген = F див., наприклад, J. of Org. Chem., 2013, 78, 4184-4189. Для галоген = I див., наприклад, Journal of Organic Chemistry, 2009, 74, 5111-5114 і посилання в ньому.

5 Стадія 8 → 13 (схема 3)

Перетворення гідрокси на прості ефіри

Гідроксинафтиридини формули 8 можна перетворити на відповідний простий ефір загальної формули 13, в якій R" означає C₁-C₆-алкіл або 3-10-членний гетероциклоалкіл. Реакцію виконують з використанням галогенідів (переважно Cl, Br або I), тозилатів, мезилатів або трифлатів. Цю реакцію виконують в розчиннику, такому як, наприклад, ацетонітрил, ДМФА або 1:1 суміш метанолу і води. Реакцію виконують за присутності основи, такої як, наприклад, CsCO₃ або K₂CO₃. Реакцію виконують при температурах, що охоплюють діапазон від кімнатної температури до температури кипіння відповідного розчинника. Більше того, реакцію можна виконати при температурах вище температури кипіння під тиском. Реакцію переважно завершують після спливу 1-16 годин.

Альтернативно, простий ефір загальної формули 13 можна синтезувати за допомогою реакції Міцунобу зі спирту за присутності фосфіну (такого як, наприклад, трифенілфосфін) і азодикарбоксилату (наприклад, діізопропіл азодикарбоксилату) в розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ.

20 Стадія 8 → 15 (схема 3)

Перетворення гідрокси на тіол

Для перетворення гідроксинафтиридинів формули 8 на тіоли формули 15 можна використовувати, наприклад, реагент Лавесона або пентасульфід дифосфору в органічному розчиннику. Типово ці реакції виконують при підвищених температурах.

25 Стадія 15 → 20 (схема 3)

Перетворення тіолу на сульфонамід

Тіоли загальної формули 15 можна перетворити на відповідні сульфонаміди 20 через проміжні сульфонілхлориди формули 16 за аналогією з літературними методиками. Наприклад, див. European J. of Medicinal Chemistry 2013, 60, 42-50 і посилання в ньому.

30 Стадія 15 → 17 (схема 3)

Перетворення тіолу на тіоефір

Тіоли формули 15 можна алкілювати до відповідних тіоефірів 17. Реакцію виконують, використовуючи алкілгалогеніди (переважно Cl, Br або I), тозилати, мезилати або трифлати. Цю реакцію виконують в розчиннику, такому як, наприклад, ацетонітрил, ДМФА або 1:1 суміш метанолу і води. Реакцію виконують за присутності основи, такої як, наприклад, CsCO₃ або K₂CO₃. Реакцію виконують при температурах, що охоплюють діапазон від кімнатної температури до температури кипіння відповідного розчинника. Більше того, реакцію можна виконати при температурах вище температури кипіння під тиском. Реакцію переважно завершують після спливу 1-16 годин.

40 Стадія 17 → 18 (схема 3)

Перетворення тіоефіру на сульфоксид

Тіоефіри формули 17 можна окиснити до відповідних сульфоксидів 18. Типово використовують окислюючий реагент в органічному розчиннику (наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксову кислоту в дихлорметані).

45 Стадія 17 → 19 (схема 3)

Перетворення тіоефіру на сульфон

Тіоефіри загальної формули 17 можна окиснити до відповідних сульфоксидів 19. Типово використовують окислюючий реагент в органічному розчиннику (наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксову кислоту в дихлорметані).

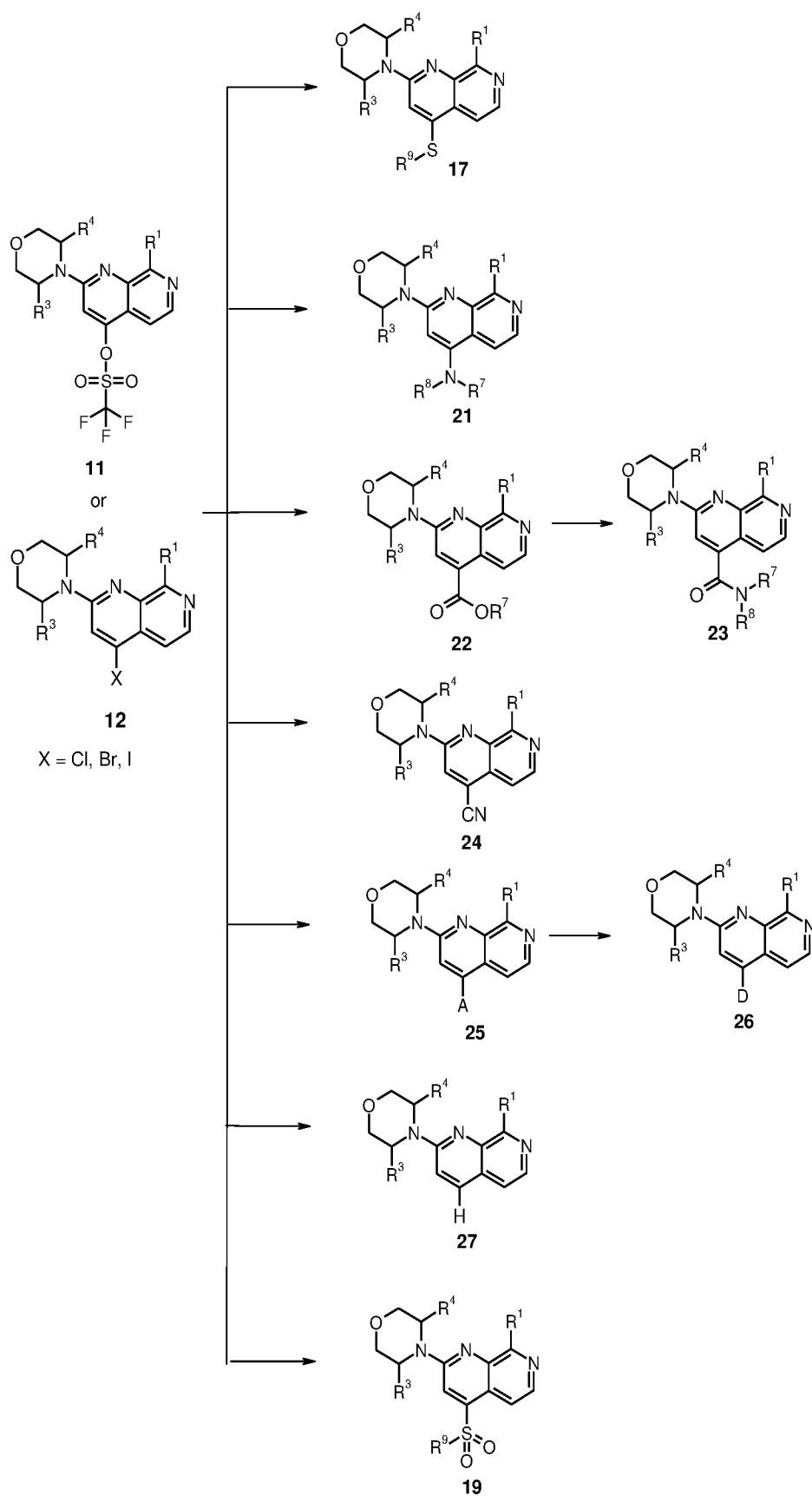


Схема 4: Шлях одержання сполук загальних формул 17, 19, 21, 23, 24, 26 і 27, де R¹, R³, R⁴, R⁷, R⁸ і R⁹ мають значення, наведене для загальної формули (I) вище. Група А являє собою C₂-C₆-алкеніл, C₅-C₆-циклоалкеніл або 4-10-членний гетероциклоалкеніл і група D являє собою C₂-C₆-алкіл, C₅-C₆-циклоалкіл або 4-10-членний гетероциклоалкіл. Крім того, замісники R¹ можуть

нести захисну групу, і взаємоперетворення будь-якого із замісників R^1 можна виконати до і/або після зразкових перетворень. Дані модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп або відщеплення захисних груп. Придатні захисні групи і методи їх введення і відщеплення добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3-тє видання, Wiley 1999). Характерні приклади описані в наступних параграфах.

Стадія 12 → 17 (схема 4)

Перетворення на тіоефір

Галогенні сполуки загальної формули 12 можна перетворити на відповідні тіоефіри загальної формули 17 шляхом нуклеофільного заміщення і використанням тіолів. Типово використовують основу, таку як, наприклад, $KOtBu$, NaN , карбонат цезію, карбонат калію, в органічному розчиннику, такому як, наприклад, трет-бутанол, $DMCO$ або $DMFA$. Типово реакцію виконують при підвищеній температурі. Див., наприклад: Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 3466-3479 і посилання в ньому.

Стадія 11 або 12 → 21 (схема 4)

Реакція крос-сполучення C-N або нуклеофільне заміщення

Галогенні сполуки загальної формули 12 або трифлати загальної формули 11 можна перетворити на відповідні аміни 21 за реакцією крос-сполучення C-N. Типово використовують металевий каталізатор, ліганд і основу в органічному розчиннику. Як свіжий огляд див., наприклад: Chem. Soc. Rev., 2013, 42, 9283 або "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (набір 2 томів)", 2004, Armin de Meijere (редактор), François Diederich (редактор) і літературні посилання в ньому.

Альтернативно галогенну сполуку загальної формули 12 можна перетворити на відповідні аміни 21 за реакцією нуклеофільного заміщення. Типово використовують нуклеофільні аміни у комбінації з основою (наприклад, триетиламіном, основою Х'юніга, карбонатом калію) в органічному розчиннику (наприклад, $iPrOH$, DHM , $DMCO$, $DMFA$). Див., наприклад: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21, 5502 – 5505 і посилання в ньому.

Стадія 11 або 12 → 22 (схема 4)

Гідрокарбонілування

Галогенні сполуки загальної формули 12 або трифлати загальної формули 11 можна перетворити на відповідні складні ефіри 22 за каталізованою металом реакцією карбонілування. Типово використовують монооксид вуглецю і паладієвий каталізатор з лігандом (наприклад: ацетат паладію/1,3-біс-(дифенілфосфіно)пропан; хлорид біс-трифенілфосфінпаладію(II)/трифенілфосфін) або без нього, і спирт як нуклеофіл (наприклад: метанол, етанол) в органічному розчиннику (наприклад: $DMFA$, метанол, етанол). Див., наприклад: Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 1649-1667 або Synthesis, 2001, 7, 1098-1109 і посилання в ньому.

Стадія 22 → 23 (схема 4)

Утворення амідів

Складні ефіри загальної формули 22 можна перетворити на відповідні аміді загальної формули 23, Типово амін піддають реакції у комбінації з основою (як, наприклад, гідроксид натрію або метанолят магнію) в розчиннику (як, наприклад, метанол, ізопропанол, вода). Альтернативно складний ефір 22 можна піддати реакції з аміном і н-бутиллітієм або триметилалюмінієм в органічному розчиннику (такому як, наприклад, ТГФ, толуол) з утворенням амідів формули 23, Див., наприклад, Chem. Commun., 2008, 1100-1102 і посилання в ньому.

Альтернативно складний ефір загальної формули 22 можна гідролізувати до відповідної карбонової кислоти (використовуючи, наприклад, KOH , воду, метанол як умови для гідролізу складного ефіру) і піддати подальшій реакції з одержанням відповідних амідів 23 в умовах класичної реакції амідного сполучення. Для огляду, стосовно умов реакції амідного сполучення з використанням вільної карбонової кислоти і аміну в комбінації з активуючим реагентом, див., наприклад, Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606–631 і посилання в ньому.

Стадія 11 або 12 → 24 (схема 4)

Утворення нітрilів

Галогенні сполуки загальної формули 12 або трифлати загальної формули 11 можна перетворити на відповідні нітрили 24, Типово використовують паладієвий каталізатор і ліганд (такі як, наприклад, 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)фероцен/трис-(добензиліденацетон)дипаладій(0)), і ціанід цинку(II) в розчиннику (такому як, наприклад, N,N -диметилацетамід/вода). Див., наприклад, Tetrahedron Letters, 2006, 47, 3303 – 3305 і посилання в ньому.

Стадія 11 або 12 → 25 (схема 4)

Реакція крос-сполучення C-C

Галогенні сполуки загальної формули 12 або трифлати загальної формули 11 можна піддати реакції з похідною боронової кислоти $A-B(OR)_2$ з одержанням сполуки формули 25, Група А являє собою C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_3-C_6 -циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкеніл, феніл, гетероарил. Похідна боронової

кислоти може являти собою боронову кислоту ($R = -H$) або складний ефір боронової кислоти, наприклад, її складний ізопропіловий ефір ($R = -CH(CH_3)_2$), переважно складний ефір, одержаний з пінаколу, в якому проміжна боронова кислота утворює 2-арил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан ($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$). Група А похідних боронової кислоти може бути замаскована будь-якою зручною захисною групою (див. Green, Wuts, "Protective groups in organic synthesis" 1999, John Wiley & Sons). Відповідну захисну групу можна видаляти на будь-якій зручній стадії синтезу.

Реакцію сполучення каталізують паладієвим каталізатором, наприклад, $Pd(0)$ каталізаторами, подібними тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, трис(добензіліденацетон)дипаладію(0) $[Pd_2(dba)_3]$, або $Pd(II)$ каталізаторами, подібними дихлор-біс(трифенілфосфін)-паладію(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, ацетату паладію(II) і трифенілфосфіну або дихлоридом $[1,1'$ -біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію.

Реакцію переважно проводять в суміші розчинника, подібного 1,2-диметоксіетану, діоксану, ДМФА, DME, ТГФ або ізопропанолу, з водою і за присутності основи, подібної карбонату калію, бікарбонату натрію або фосфату калію.

(Для огляду див.: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 і наведені там посилання).

Реакцію виконують при температурах, що охоплюють діапазон від кімнатної температури до температури кипіння розчинника. Далі, реакцію можна виконати при температурах вище температури кипіння під тиском. Реакцію переважно завершують після спливу 1-36 годин.

Стадія 25 $\rightarrow$ 26 (схема 4)

Гідрування подвійного зв'язку

Ненасичені похідні формули 25 (де група А являє собою C_2-C_6 -алкеніл, C_5-C_6 -циклоалкеніл, 4-10-членний гетероциклоалкеніл) можна гідрувати до відповідних насичених похідних загальної формули 26 (де група D являє собою C_2-C_6 -алкіл, C_5-C_6 -циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл). Типово використовують водень (при атмосферному або підвищеному тиску) в комбінації з гетерогенним або гомогенним каталізатором, таким як, наприклад, паладій на вугіллі, в органічному розчиннику, такому як етилацетат, метанол або оцтова кислота.

Стадія 12 $\rightarrow$ 27 (схема 4)

Реакція дегалогенування

Галогеніди загальної формули 12 можна дегалогенувати, наприклад, за реакцією гідрування з одержанням нафтиридинів загальної формули 27, Типово використовують водень (при атмосферному або підвищеному тиску), основу, таку як, наприклад, триетиламін, і гетерогенний металевий каталізатор, такий як, наприклад, паладій на активованому вугіллі, в органічному розчиннику, такому як, наприклад, етанол, етилацетат, оцтова кислота.

Стадія 11 або 12 $\rightarrow$ 19 (схема 4)

Реакція сульфонування

Галогенід загальної формули 12 або трифлат загальної формули 11 можна перетворити на відповідний сульфон загальної формули 19 за реакцією з натрієвою сіллю алкілсульфінової кислоти або натрієвою сіллю арилсульфінової кислоти з основою, такою як, наприклад, 4-(N, N-диметиламіно)піридин або піридин, в органічному розчиннику, такому як, наприклад, N, N-диметилформамід. Типово реакцію виконують при підвищеній температурі. Реакція також може бути опосередкована міддю (див., наприклад, European Journal of Medicinal Chemistry, 2004, т. 39, 735-744).

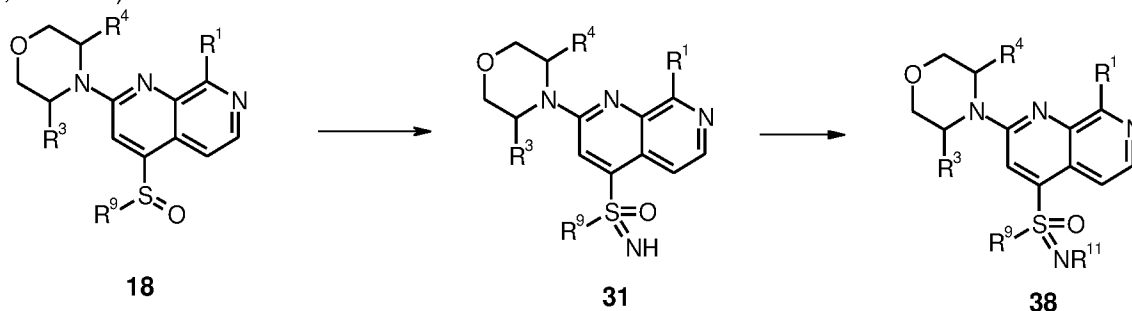


Схема 5: Шлях одержання сполук загальної формули 38, де R^1 , R^3 , R^4 , R^9 і R^{11} мають значення, наведене для загальної формули (I) вище. Крім того, замісники R^1 можуть нести

захисну групу, і взаємоперетворення будь-якого із замісників R^1 можна виконати до і/або після зразкових перетворень. Дані модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп або відщеплення захисних груп. Придатні захисні групи і методи їх введення і відщеплення добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-тє видання, Wiley 1999). Характерні приклади описані в наступних параграфах.

Стадія 18 → 31 (схема 5)

Утворення сульфоксिमінів

Сульфоксид 18 перетворюють на відповідний сульфоксिमін 31 за двостадійною методикою.

- 10 Типово, сульфоксид 18 перетворюють на захищену сульфоксिमінну проміжну сполуку, використовуючи описану методику (*Org. Lett.*, 2004, 6, 1305-1307 і посилання в ньому). Зняття захисту з одержанням сульфоксими́ну 31 виконують, використовуючи основу, таку як, наприклад, K_2CO_3 в метанолі. Додаткова можливість для перетворення сульфоксиду 18 на незахищений сульфоксिमін 31 полягає у використанні азотистоводневої кислоти, одержаної *in situ* (наприклад, *ChemMedChem*, 2013, 8, 1021) або використанні O-(мезитиленсульфоніл)гідроксиламіну (MSH) (наприклад, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 1239).

Стадія 31 → 38 (схема 5)

Функціоналізація сульфоксिमінного азоту

- 20 Функціоналізацію азоту сульфоксिमінів загальної формули 31 можна виконати, використовуючи раніше описані методи: N-незахищені сульфоксिमіни формули 31 можна піддати реакції з одержанням N-функціоналізованих похідних формули 38. Існує декілька способів одержання N-функціоналізованих сульфоксिमінів шляхом функціоналізації азоту сульфоксिमінної групи:

- 25 Алкілювання: див., наприклад: а) U. Lücking і ін., US 2007/0232632; б) C.R. Johnson, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1922; в) C. Bolm і ін., *Synthesis* 2009, 10, 1601,

Реакція з ізоціанатами: див., наприклад: а) V.J. Bauer і ін., *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3440; б) C. R. Johnson і ін., *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 6594; в) S. Allenmark і ін., *Acta Chem. Scand. Ser. B* 1983, 325; д) U. Lücking і ін., US2007/0191393,

- 30 Реакція з хлорформіатами: див., наприклад: а) P.B. Kirby і ін., DE2129678; б) D.J. Cram і ін., *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 2183; в) P. Stoss і ін., *Chem. Ber.* 1978, 111, 1453; д) U. Lücking і ін., WO2005/37800.

Реакція з бромціаном: див., наприклад: а) D.T. Sauer і ін., *Inorganic Chemistry* 1972, 11, 238; б) C. Bolm і ін., *Org. Lett.* 2007, 9, 2951; в) U. Lücking і ін., WO 2011/29537,

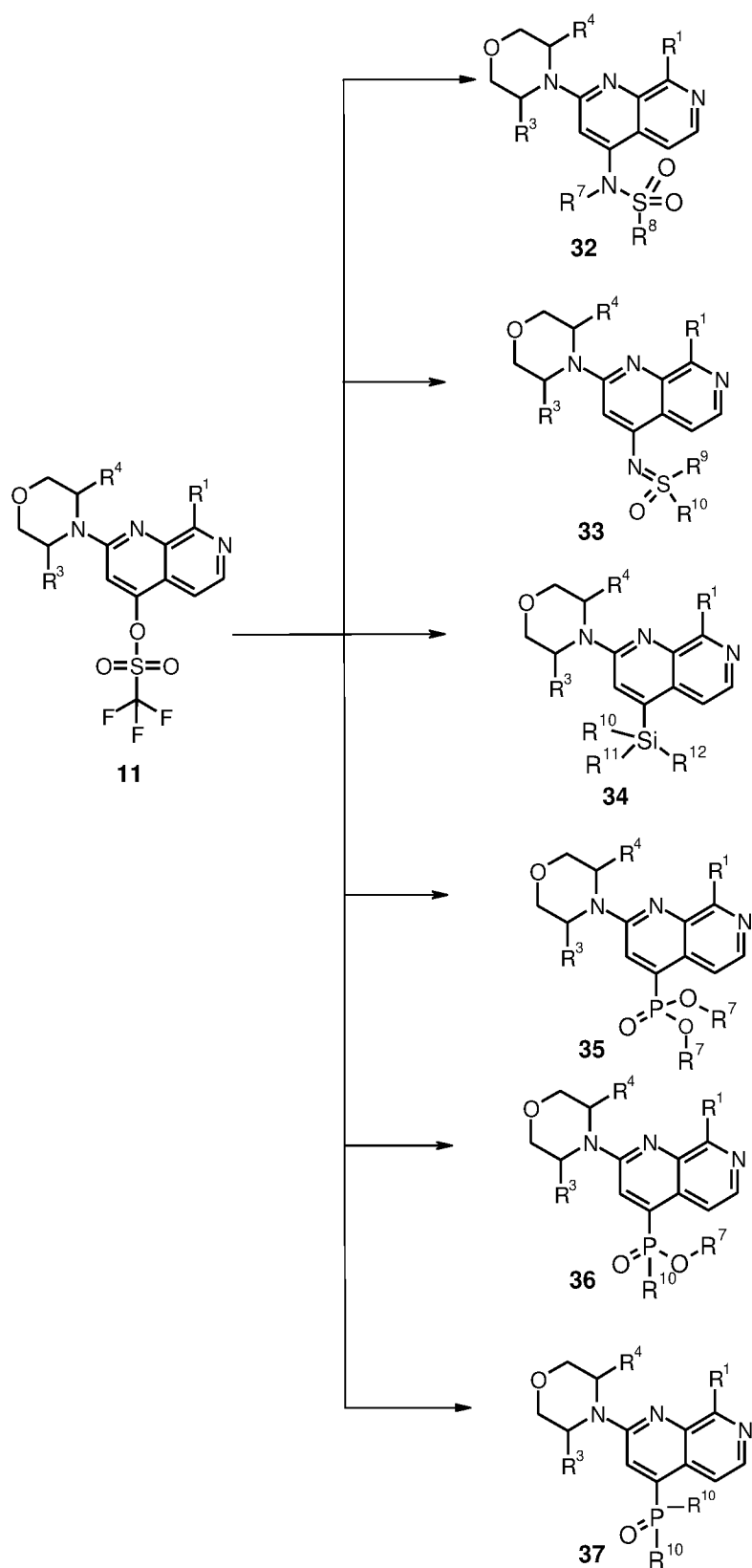


Схема 6: Шлях одержання сполук загальних формул 32, 33, 34, 35, 36 і 37, де R¹, R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹² мають значення, наведене для загальної формули (I) вище. Крім того, замісники R¹ можуть нести захисну групу, і взаємоперетворення будь-якого із замісників R¹ можна виконати до і/або після зразкових перетворень. Дані модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп або відщеплення захисних груп. Придатні захисні групи і методи їх введення і відщеплення добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3-є видання, Wiley 1999).

Характерні приклади описані в наступних параграфах.

Стадія 11 → 32 (схема 6)

5 Трифлат загальної формули 11 можна перетворити на відповідний сульфонамід 32 при каталізі паладієм за аналогією з літературними методиками. Наприклад, див. J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 16720-16734 і посилання в ньому.

Стадія 11 → 33 (схема 6)

Трифлат загальної формули 11 можна перетворити на відповідні сульфоксिमіни 33 при каталізі паладієм за аналогією з літературними методиками. Наприклад, див. US2001/144345,

Стадія 11 → 34 (схема 6)

10 Трифлат загальної формули 11 можна перетворити на відповідну силіловану сполуку 34 при каталізі паладієм за аналогією з літературними методиками. Наприклад, див. Org. Lett. 2007, 9, 3785-3788 і посилання в ньому.

Стадія 11 → 35 (схема 6)

15 Трифлат загальної формули 11 можна перетворити на фосфонат 35 при каталізі паладієм за аналогією з літературними методиками. Наприклад, див. US2008/9465,

Стадія 11 → 36 (схема 6)

Трифлат загальної формули 11 можна перетворити на фосфінат 36 при каталізі паладієм за аналогією з літературними методиками. Наприклад, див. Adv. Synth. Cat., 2013, 355, 1361 – 1373 і посилання в ньому.

Стадія 11 → 37 (схема 6)

20 Трифлат загальної формули 11 можна перетворити на фосфіноксид 37 при каталізі паладієм за аналогією з літературними методиками. Наприклад, див. US2007/4648,

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ

25 В наступній таблиці наведено скорочення, що використовуються в даному параграфі та у розділі "прикладі".

Вос	трет-бутилоксикарбоніл
BuLi	бутиллітій
конц.	концентрований
DCE	дихлоретан
ДХМ	дихлорметан
DMAP	N, N-диметиламінотридин
DME	диметоксіетан
ДМФА	диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
EA	етилацетат
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
ВЕРХ, РХ	високоєфективна рідинна хроматографія
год.	година
LiHMDS	біс(триметилсиліл)амід літію
KHMDS	біс(триметилсиліл)амід калію
KOtBu	трет-бутилат калію
хв.	хвилина
PXMC, PX-MC, PX/MC	рідинна хроматографія - мас-спектрометрія
LDA	діізопропіламід літію
МС	мас-спектроскопія
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
NMO	N-метилморфолін-N-оксид
NaHMDS	біс(триметилсиліл)амід натрію
ПЕ	петролейний ефір
Pd(dppf)Cl ₂	дихлорид [1,1'-біс-дифенілфосфінофероцен]паладію(II)
Rac	рацемат
R _f	коефіцієнт утримання
R _t	час утримання
насич.	насичений
к.т., КТ	кімнатна температура
ТФО	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	тонкошарова хроматографія

Хімічні назви генерували з використанням ACD/Name Batch версії 12.01 або Autonom 2000.
Всі реагенти, для яких синтез не описаний в експериментальному розділі, є або комерційно доступними, або синтезовані, як описано в літературних посиланнях.

Аналітичні методи

РХ-МС Метод 1:

колонка: Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 3 см x 2,1 мм
температура колонки: 30 °C
об'єм, що інjektується: 1 мкл
детектування: MP-EP + XIAT +ДМД (254 нм)
потенціал фрагмент: 50 В
діапазон масових чисел: 80-800 m/z
рухома фаза А: вода/0,1 % мурашиної кислоти
рухома фаза В: метанол/0,1 % мурашиної кислоти
час затримки системи: 0,2 хв.

5

час в хв.	% А	% В	швидкість потоку в мл/хв.
1,0	95	5	0,8
4,0	0	100	0,8
5,0	0	100	0,8
6,0	95	5	0,8
6,5	95	5	0,8

РХ-МС Метод 2:

Тип МС-приладу: Micromass Quattro Micro; тип ВЕРХ-приладу: Agilent 1100 Series; УФ ДМД;
10 колонка: Chromolith Flash RP-18E 25-2 мм; рухома фаза А: 0,0375 % ТФО у воді, рухома фаза В: 0,01875 % ТФО в ацетонітрилі; градієнт: 0,0 хв. 100 % А → 1,0 хв. 95 % А → 3,0 хв. 95 % А → 3,5 хв. 5 % А → 3,51 хв. 5 % А → 4,0 хв. 95 % А; швидкість потоку: 0,8 мл/хв.; температура колонки: 50 °C; УФ детектування: 220 нм & 254 нм.

РХ-МС Метод 3:

15 Система: МС (LBA639)
Система підготовки бінарних розчинників
Система пробопідготовки
Органайзер
Система підготовки колонки
20 ФДМ
ВДСР

Об'єм, що інjektується: 1 мкл
Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 × 2,1 мм
Елюент А1: H₂O + 0,1 % об. НСООН (99 %)
А2: H₂O + 0,2 % об. NH₃ (32 %)
В1: Ацетонітрил
Швидкість потоку: 0,8 мл/хв.
Температура: 60 °C
Градієнт елюенту А1 + В1: 0-1,6 хв. 1-99 % В1; 1,6-2,0 хв. 99 % В1

РХ-МС Метод 4:

25 МС-прилад: Waters ZQ; ВЕРХ-прилад: Waters UPLC Acquity; колонка: Acquity BEH C18 (Waters), 50 мм x 2,1 мм, 1,7 мкм; елюент А: вода +0,1 об. % мурашиної кислоти, елюент В: ацетонітрил (Lichrosolv Merck); градієнт: 0,0 хв. 99 % А-1,6 хв. 1 % А-1,8 хв. 1 % А-1,81 хв. 99 % А-2,0 хв. 99 % А; температура: 60 °C; потік: 0,8 мл/хв.; УФ-детектування ФДМ 210-400 нм - плюс фіксована довжина хвилі 254 нм; МС ЕРІ (+), діапазон сканування 170-800 m/z

30

Препаративна ВЕРХ

Автоматичний очисник: кислі умови

Система:	Система автоочистки Waters: помпа 2545, пристрій пробопідготовки 2767, CFO, ДМД 2996, ВДСР 2424, ОКД
Колонка:	XBrigde C18 5 мкм 100 × 30 мм
Розчинник:	A=H ₂ O+0,1 об. % HCOOH (99 %)
	B=MeCN
Гradient:	0,00-0,50 хв. 5 % B, 25 мл/хв. 0,51-5,50 хв. 10-100 % B, 70 мл/хв. 5,51-6,50 хв. 100 % B, 70 мл/хв.
Температура:	КТ
Розчин:	макс. 250 мг / макс. 2,5 мл ДМСО або ДМФА
Інжекція:	1 × 2,5 мл
Детектування:	ДМД діапазон сканування 210-400 нм
	МС EPI+, EPI-, діапазон сканування 160-1000 m/z

5 Автоматичний очисник: основні умови

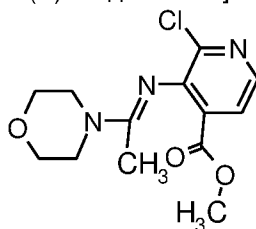
Система:	Система автоочистки Waters: помпа 2545, пристрій пробопідготовки 2767, CFO, ДМД 2996, ВДСР 2424, ОКД
Колонка:	XBrigde C18 5 мкм 100 × 30 мм
Розчинник:	A=H ₂ O+0,2 об. % NH ₃ (32 %)
	B=MeCN
Гradient:	0,00-0,50 хв. 5 % B, 25 мл/хв. 0,51-5,50 хв. 10-100 % B, 70 мл/хв. 5,51-6,50 хв. 100 % B, 70 мл/хв.
Температура:	КТ
Розчин:	макс. 250 мг/макс. 2,5 мл ДМСО або ДМФА
Інжекція:	1 × 2,5 мл
Детектування:	ДМД діапазон сканування 210-400 нм
	МС EPI+, EPI-, діапазон сканування 160-1000 m/z

Одержання проміжних сполук

Проміжна сполука 1

Стадія а:

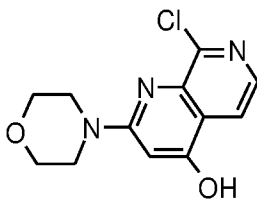
метил-2-хлор-3-[1-морфолін-4-ілет-(Е)-иліденаміно]ізонікотинат



Під аргонем і при температурі 0 °С, 2,44 мл (25,40 ммоль) оксихлориду фосфору добавляли до розчину 2,17 мл (18,8 ммоль) N-ацетилморфоліну в 12 мл абсолютного дихлоретану. Жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім добавляли 1,75 г (9,39 ммоль) метил-3-аміно-2-хлорізонікотинату. Суміш перемішували при 80 °С протягом 3 год. Дихлоретан відганяли. Без виділення продукту реакції залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії [Puriflash, силікагель 60 (80 г, 30 мкм); етилацетат/метанол 1:1, (300 мл)]. Таким шляхом метил-2-хлор-3-[1-морфолін-4-ілет-(Е)-иліденаміно]ізонікотинат одержували з виходом 2,5 г (89 % від теорії) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,79-1,84 (2H), 2,14 (3H), 3,66-67 (4H), 3,88-3,91 (4H), 3,93 (3H), 7,77 (1H), 8,56 (2H).

Стадія b:

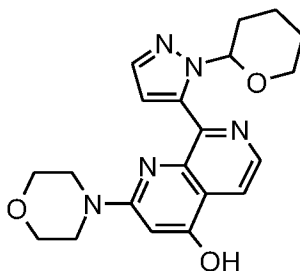
8-хлор-2-(морфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин-4-ол



Під аргоном і при 0 °С 20,1 мл (20,1 ммоль) біс(триметилсиліл)аміду літію по краплях добавляли до розчину 2,0 г (6,7 ммоль) метил-2-хлор-3-[1-морфолін-4-ілет-(Е)-иліденаміно]ізонікотинату в 20 мл сухого N, N-диметилформаміду. Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Для виділення продукту реакції добавляли 2 мл води і суміш концентрували. Залишок хроматографували [Puriflash, силікагель 60 (80 г, 30 мкм), етилацетат/метанол 1:1 (500 мл)]. Виділяли 1,16 г (65 % від теорії) 8-хлор-2-морфолін-4-іл-[1,7]нафтиридин-4-олу у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 3,63-3,65 (4H), 3,72-3,74 (4H), 6,62 (1H), 7,73 (1H), 7,98 (1H), 11,62 (1H).

Проміжна сполука 2

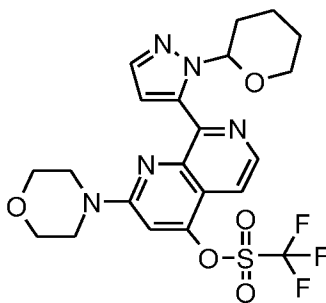
2-(Морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-ол



Під аргоном 244 мг (0,30 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) і 650 мг (2,00 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 556 мг (2,00 ммоль) 1-(тетрагідропіран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу і 266 мг (1,00 ммоль) 8-хлор-2-морфолін-4-іл-[1,7]нафтиридин-4-олу в 4,0 мл абсолютного 1,4-діоксану. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 16 год. Коричневий реакційний розчин очищали за допомогою колонкової хроматографії [силікагель 60 (30 г); етилацетат (200 мл)]. Таким шляхом виділяли 206 мг (54 % від теорії) 2-морфолін-4-іл-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-олу у вигляді жовтого масла. РХМС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 382,3, R_f=3,0 хв.

Проміжна сполука 3

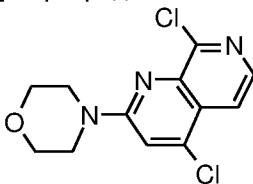
2-(Морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонат



Під аргоном 25 мкл (0,15 ммоль) діізопропілетиламіну добавляли до розчину 28 мг (0,07 ммоль) 2-морфолін-4-іл-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-олу і 39 мг (0,11 ммоль) N-феніл-біс(трифторметансульфоніміду) в 3,0 мл абсолютного дихлорметану. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Коричневий реакційний розчин очищали за допомогою колонкової хроматографії [силікагель 60 (12 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Виділяли 34 мг (88 % від теорії) 2-морфолін-4-іл-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,48-1,52 (1H), 1,63-1,71 (2H), 2,04-2,10 (2H), 2,48-2,54 (1H), 3,62-3,75 (4H), 3,80-3,83 (4H), 3,92 (1H), 6,04-6,06 (1H), 6,96 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,61 (1H), 7,69 (1H), 8,53 (1H).

Проміжна сполука 4

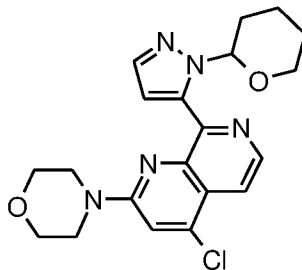
4,8-Дихлор-2-(морфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин



3 г (11,3 ммоль) 8-хлор-2-(морфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин-4-олу суспендували в 10 мл (107 ммоль) оксихлориду фосфору, і суміш перемішували при 95 °С протягом 3 год. Був утворений прозорий коричневий розчин. Для виділення продукту реакції рН суміші при охолодженні льодом обережно доводили до 8, використовуючи 5 н. розчин гідроксиду натрію. Цю водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 50 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Одержану в результаті коричневу тверду речовину розтирали з 10 мл метанолу, відфільтровували і потім сушили. Це давало 2,48 г (77 % від теорії) 4,8-дихлор-2-(морфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді світло-коричневої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 284,2$, $R_t=3,53$ хв.

Проміжна сполука 5

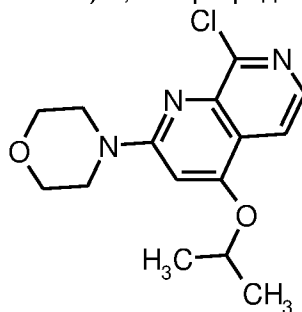
4-Хлор-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргонем 813 мг (0,7 ммоль) тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) і 2,92 г (21,1 ммоль) карбонату калію добавляли до суспензії 2 г (7,04 ммоль) 4,8-дихлор-2-(морфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридину і 2,94 г (10,56 ммоль) 1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу в 30 мл диметоксietану і 3 мл води. Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Для виділення продукту реакції до суміші добавляли 20 мл розчину бікарбонату натрію. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували і промивали 5 мл води. Це давало 2 г (71 % від теорії) 4-хлор-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 400,3$, $R_t=3,62$ хв.

Проміжна сполука 6

8-Хлор-4-ізопропокси-2-(морфолін-4-іл)-1,7-нафтиридин



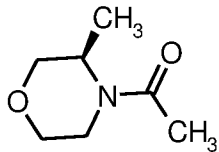
Суспензію 8-хлор-2-(морфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин-4-олу (2,66 г, 10 ммоль), 2-йодпропану (2 мл, 20 ммоль) і карбонату калію (1,66 г, 12 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) перемішували протягом 8 годин при 85 °С. Реакційній суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища, розчинник відганяли при зниженому тиску і залишок розчиняли у воді (30 мл) і дихлорметані (50 мл). Шари розділяли і водну фазу екстрагували дихлорметаном (3 × 30 мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і розчинник відігнали при зниженому тиску.

Залишок кристалізували з метанолу (10 мл) і сушили. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 2 г у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,38 (6H), 3,67-3,82 (8H), 4,99-5,12 (1H), 6,83 (1H), 7,68 (1H), 7,99 (1H).

Проміжна сполука 7

Стадія а:

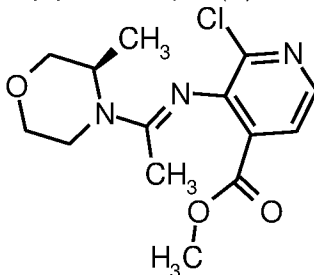
1-((R)-3-метилморфолін-4-іл)етанон



12,8 г (127 ммоль) (R)-3-метилморфоліну і 52,7 г (381 ммоль) карбонату калію суспендували в 300 мл дихлорметану, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., добавляли 19,9 г (254 ммоль) ацетилхлориду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Перетворення контролювали за допомогою ЯМР. Для виділення продукту реакції тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували з відсмоктуванням і промивали 200 мл дихлорметану. Маточну рідину концентрували насуху. Виділяли 17,19 г (95 % від теорії) 1-((R)-3-метилморфолін-4-іл)етанону у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] = 1,23-1,35 (3H), 2,04-2,08 (3H), 2,98 (1/2H), 3,40-3,49 (2H), 3,53-3,60 (1H), 3,66-3,69 (1H), 3,79 (1/2H), 3,87 (1H), 4,24 (1/2H), 4,56 (1/2H).

Стадія б:

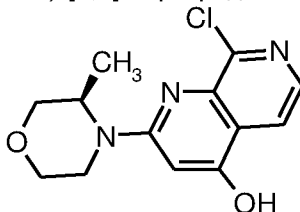
метил-2-хлор-3-[1-((R)-3-метилморфолін-4-іл)ет-(E)-иліденаміно]ізонікотинат



Під аргонем і при температурі 0 °С, 17,1 мл (188 ммоль) оксихлориду фосфору добавляли до розчину 9,00 г (62,8 ммоль) 1-((R)-3-метилморфолін-4-іл)етанону в 78 мл абсолютного 1,2-дихлоретану. Жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім добавляли 11,7 г (62,8 ммоль) метил-3-аміно-2-хлорізонікотинату. Суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год., при кімнатній температурі протягом ночі і на наступний день при 80 °С протягом ще 5 год. 1,2-Дихлоретан відганяли. Для виділення продукту реакції суміш переносили в 200 мл дихлорметану і 100 мл води, повільно і невеликими порціями при енергійному перемішуванні добавляли карбонат натрію (рН=9) і суміш екстрагували три рази, використовуючи в кожному випадку 250 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насуху при зниженому тиску. Таким чином метил-2-хлор-3-[1-((R)-3-метилморфолін-4-іл)ет-(E)-иліденаміно]ізонікотинат одержували з виходом 19,5 г (100 % від теорії) у вигляді коричневого масла, яке використовували без додаткової очистки на наступній стадії. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] = 1,37 (3H), 1,78 (3H), 3,35 (1H); 3,58 (1H), 3,72-3,75 (3H), 3,83 (3H), 3,95 (1H), 4,28 (1H), 7,52 (1H), 8,01 (1H). PX-МС (метод 1): $R_t=0,23$ хв.; МС (ЕРІ/ХІАТ-позит.) $m/z=312,2$ $[M+H]^+$.

Стадія с:

8-хлор-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин-4-ол

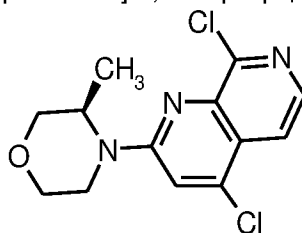


Під аргонем і при 0 °С розчин 31,4 г (187 ммоль) біс(триметилсиліл)аміду літію, розчиненого в 250 мл сухого тетрагідрофурану, по краплях добавляли протягом 15 хв. до розчину 19,5 г (62,8 ммоль) метил-2-хлор-3-[1-((R)-3-метилморфолін-4-іл)ет-(E)-иліденаміно]ізонікотинату в 600 мл сухого тетрагідрофурану. Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Для виділення продукту реакції обережно добавляли 50 мл води і суміш концентрували насуху при зниженому тиску. Залишок переносили в 600 мл насиченого розчину хлориду амонію і екстрагували чотири рази, використовуючи в кожному випадку 200 мл суміші

дихлорметан/ізопропанол (4:1). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували насухо при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з 250 мл ацетонітрилу (7,56 г). Маточну рідину концентрували і залишок знову перекристалізовували з 125 мл ацетонітрилу (3,65 г). Виділяли 11,2 г (64 % від теорії, 1-а фракція, чиста) і 2,63 г (14 % від теорії, 2-а фракція, чистота приблизно 90 %, концентрована маточна рідина) 8-хлор-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин-4-олу у вигляді жовто-оранжевої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,21 (3H), 3,18 (1H), 3,49 (1H), 3,65 (1H), 3,77 (1H), 3,98 (1H), 4,15 (1H), 4,41 (1H), 6,59 (1H), 7,72 (1H), 7,97 (1H), 11,59 (1H). РХ-МС (метод 1): R_t =3,05 хв.; МС (ЕРІ/ХІАТ-позит.) m/z =280,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 8

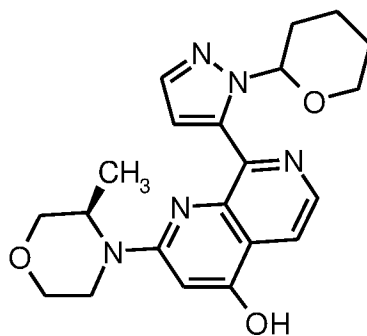
4,8-Дихлор-2-((3R)-3-метилморфолін-4-іл)-1,7-нафтиридин



0,50 г (1,8 ммоль) 8-хлор-2-((3R)-3-метилморфолін-4-іл)-1,7-нафтиридин-4-олу суспендували в 1,6 мл (17 ммоль) оксихлориду фосфору, і суміш перемішували при 95 °С протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім поміщали на льодяну баню. Реакцію обережно гасили шляхом додавання по краплях NaOH (3 н.) до досягнення рН 9. Водну фазу екстрагували 3 рази CH_2Cl_2 . Органічний шар сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Сиру суміш потім перемішували з MeOH і фільтрували. Тверду речовину сушили при зниженому тиску при 40 °С. Цільову сполуку одержували без додаткової очистки. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,25 (3H), 3,19-3,31 (1H), 3,50 (1H), 3,61-3,69 (1H), 3,74-3,81 (1H), 3,99 (1H), 4,29 (1H), 4,57-4,67 (1H), 7,77-7,81 (2H), 8,14 (1H). РХ-МС (метод 3): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299$, R_t =1,24 хв.

Проміжна сполука 9

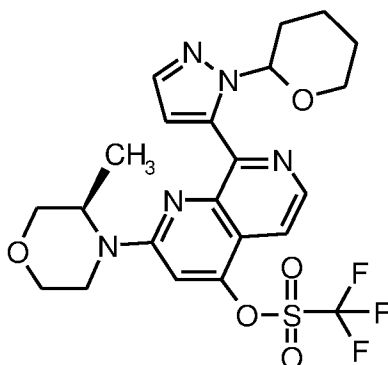
2-(((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-ол



Під аргонем 146 мг (0,18 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) і 2,33 г (7,15 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 500 мг (1,79 ммоль) 8-хлор-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин-4-олу і 746 мг (2,68 ммоль) 1-(тетрагідропіран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу в 7,5 мл абсолютного 1,4-діоксану. Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 16 год. Коричневий реакційний розчин очищали за допомогою колонкової хроматографії [силікагель 60 (30 г); етилацетат (200 мл)]. Таким шляхом виділяли 506 мг (72 % від теорії) 2-(((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-олу у вигляді жовтого масла. РХМС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396,3$, R_t =3,11 хв.

Проміжна сполука 10

2-((3R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонат

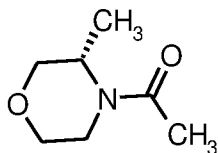


Під аргоном розчин 4,81 г (11,74 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-олу, 6,43 г (18 ммоль) N-феніл-біс(трифторметансульфоніду) і 4,18 мл (24 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну в 100 мл абсолютного дихлорметану перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Розчинник відганяли при зниженому тиску і залишок два рази хроматографували [силікагель 60 (400 г); дихлорметан/метанол, 98:2/етилацетат]. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 2,6 г (42 % від теорії) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 528,2, Rt=4,00 хв.

Проміжна сполука 11

Стадія а:

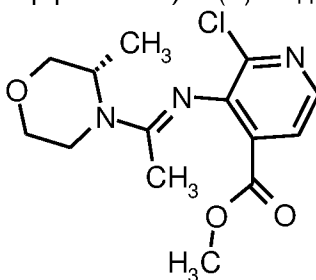
1-((S)-3-метилморфолін-4-іл)етанон



12,8 г (127 ммоль) (S)-3-метилморфоліну і 52,7 г (381 ммоль) карбонату калію суспендували в 300 мл дихлорметану, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., при охолодженні на льодяній бані добавляли 19,9 г (254 ммоль) ацетилхлориду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 д. Карбонат калію відфільтровували з відсмоктуванням і промивали. При охолодженні на льодяній бані до маточної рідини добавляли 43 мл (248 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчин промивали три рази, використовуючи в кожному випадку 200 мл води, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували насухо при зниженому тиску. Виділяли 9,39 г (69 % від теорії) 1-((S)-3-метилморфолін-4-іл)етанону у вигляді коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,23-1,35 (3H), 2,04-2,08 (3H), 2,98 (1/2H), 3,40-3,49 (2H), 3,53-3,60 (1H), 3,66-3,69 (1H), 3,79 (1/2H), 3,87 (1H), 4,24 (1/2H), 4,56 (1/2H).

Стадія b:

метил-2-хлор-3-[1-((S)-3-метилморфолін-4-іл)ет-(E)-иліденаміно]ізонікотинат

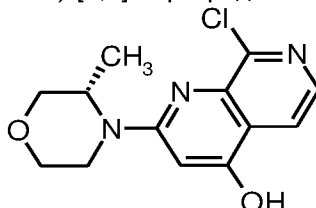


Під аргоном і при температурі 0 °С 18,3 мл (197 ммоль) оксихлориду фосфору добавляли до розчину 9,39 г (65,6 ммоль) 1-((S)-3-метилморфолін-4-іл)етанону в 83 мл абсолютного 1,2-дихлоретану. Жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім добавляли 12,37 г (65,6 ммоль) метил-3-аміно-2-хлорізонікотинату. Суміш перемішували при 80 °С протягом 5 год. Відганяли 1,2-дихлоретан. Для виділення продукту реакції суміш переносили в 200 мл дихлорметану і 100 мл води, шляхом повільного додавання невеликими порціями при енергійному перемішуванні твердого карбонату натрію значення рН доводили до рН=9, і суміш потім екстрагували три рази, використовуючи в кожному випадку 250 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували

при зниженому тиску. Таким чином метил-2-хлор-3-[1-((S)-3-метилморфолін-4-іл)ет-(E)-иліденаміно]ізонікотинат одержували з виходом 19,2 г (94 % від теорії) у вигляді коричневого масла, яке піддавали подальшій реакції без додаткової очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] = 1,37 (3H), 1,78 (3H), 3,35 (1H); 3,58 (1H), 3,72-3,75 (3H), 3,83 (3H), 3,95 (1H), 4,28 (1H), 7,52 (1H), 8,01 (1H). РХ-МС (метод 1): $R_t=0,23$ хв.; МС (ЕРІ/ХІАТ-позит.) $m/z=312,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія с:

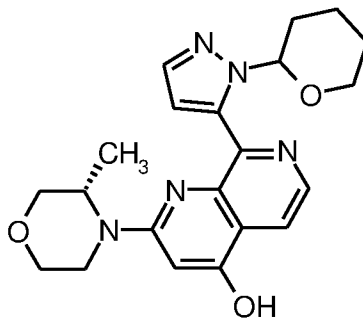
8-хлор-2-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин-4-ол



Під аргеном при 0 °С розчин 30,8 г (184 ммоль) біс(триметилсиліл)аміду літію, розчиненого в 250 мл сухого тетрагідрофурану, по краплях добавляли протягом 15 хв. до розчину 19,2 г (61,5 ммоль) метил-2-хлор-3-[1-(S)-3-метилморфолін-4-іл)ет-(E)-иліденаміно]ізонікотинату в 600 мл сухого тетрагідрофурану. Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Для виділення продукту реакції обережно добавляли 50 мл води і суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок переносили в 600 мл насиченого розчину хлориду амонію і екстрагували чотири рази, використовуючи в кожному випадку 200 мл суміші дихлорметан/ізопропанол (4:1). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували насухо при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з 250 мл ацетонітрилу (5,7 г). Маточну рідину концентрували і залишок знову перекристалізовували з 125 мл ацетонітрилу (5,0 г). Виділяли 10,7 г (62 % від теорії, 1-а фракція, чистий) і 4,53 г (24 % від теорії, 2-га фракція, чистота приблизно 90 %, концентрована маточна рідина) 8-хлор-2-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин-4-олу у вигляді коричневої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [м.ч.] = 1,21 (3H), 3,18 (1H), 3,49 (1H), 3,65 (1H), 3,76 (1H), 3,98 (1H), 4,15 (1H), 4,40 (1H), 6,60 (1H), 7,72 (1H), 7,97 (1H), 11,6 (1H). РХ-МС (метод 1): $R_t=3,05$ хв.; МС (ЕРІ/ХІАТ-позит.) $m/z=280,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія d:

2-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-ол

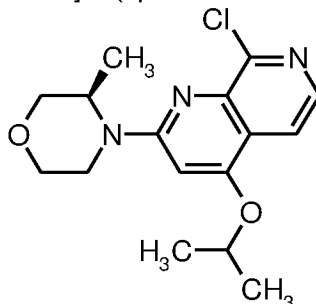


Під аргеном 583 мг (0,75 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) і 9,31 г (28,6 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 2,00 г (7,15 ммоль) 8-хлор-2-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин-4-олу і 2,98 г (10,7 ммоль) складного пінакового ефіру 1-(тетрагідропіран-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-боронової кислоти в 80 мл абсолютного 1,4-діоксану. Реакційну суміш три рази дегазували і перемішували при 85 °С протягом 3 год. Оскільки, відповідно до РХ/МС, перетворення було неповним, і подальше перетворення не протікало (співвідношення вихідна речовина:продукт приблизно 40:60), до реакційного розчину добавляли ще 2 г складного пінакового ефіру 1-(тетрагідропіран-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-боронової кислоти, 200 мг комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) і 3 г карбонату цезію і суміш перемішували при 85 °С протягом 1 год. Розчинник відганяли і до залишку добавляли 100 мл насиченого розчину хлориду амонію. Водну фазу екстрагували чотири рази, використовуючи в кожному випадку 100 мл суміші дихлорметан/ізопропанол 4:1, Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо при зниженому тиску. Залишок хроматографували [сілікагель 60 (2 × 80 г, 50 мкм); дихлорметан/метанол від 96:4 до 90:10]. Це давало 402 мг (13 % від теорії) 2-((S)-3-

метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-олу у вигляді коричневої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,18 (3H), 1,44-1,61 (3H), 1,91-2,00 (2H), 2,32-2,40 (1H), 3,09-3,18 (1H), 3,21-3,28 (1H), 3,45 (1H), 3,60-3,76 (3H), 3,91-4,02 (2H), 4,30 (1H), 6,09 (1H), 6,59 (1H), 6,91 (1H), 7,59 (1H), 7,77 (1H), 8,33 (1H), 11,46 (1H). РХ-МС (метод 1): $R_t=3,08$ хв.; МС (ЕРІ/ХІАТ-позит.) $m/z=396,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 12

8-хлор-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(пропан-2-ілокси)-1,7-нафтиридин

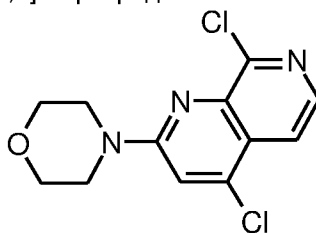


2,96 г (21,5 ммоль) карбонату калію добавляли до розчину 5 г (18 ммоль) 8-хлор-2-(морфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин-4-олу і 3,57 мл (36 ммоль) 2-йодпропану в 50 мл сухого ацетонітрилу. Суспензію перемішували при 85 °С протягом 2 год. Спостереження за ходом реакції здійснювали за допомогою РХМС. До суміші добавляли 100 мл води. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 50 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насуху. Залишок хроматографували [сілікагель 60 (80 г, 30 мкм); етилацетат (500 мл)]. 4 г (70 % від теорії) 8-хлор-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(пропан-2-ілокси)-1,7-нафтиридину одержували у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322,2$, $R_t=3,79$ хв.

Проміжна сполука 13

Стадія а:

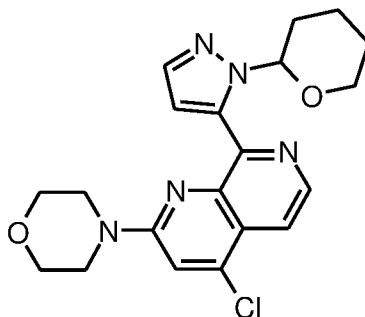
4,8-дихлор-2-(морфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин



3 г (11,3 ммоль) 8-хлор-2-(морфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин-4-олу суспендували в 10 мл (107 ммоль) оксихлориду фосфору, і суміш перемішували при 95 °С протягом 3 год. Був утворений прозорий коричневий розчин. Для виділення продукту реакції рН суміші при охолодженні льодом обережно доводили до 8, використовуючи 5 н. розчин гідроксиду натрію. Цю водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 50 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насуху. Одержану в результаті коричневу тверду речовину розтирали з 10 мл метанолу, відфільтровували і потім сушили. Це давало 2,48 г (77 % від теорії) 4,8-дихлор-2-(морфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді світло-коричневої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284,2$, $R_t=3,53$ хв.

Стадія б:

4-хлор-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



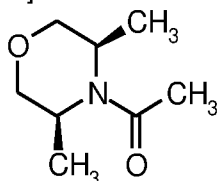
Під аргеном 813 мг (0,7 ммоль) тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) і 2,92 г (21,1 ммоль)

карбонату калію добавляли до суспензії 2 г (7,04 ммоль) 4,8-дихлор-2-(морфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридину і 2,94 г (10,56 ммоль) 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу в 30 мл диметоксітану і 3 мл води. Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Для виділення продукту реакції до суміші добавляли 20 мл розчину бікарбонату натрію. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували і промивали 5 мл води. Це давало 2 г (71 % від теорії) 4-хлор-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 400,3$, $R_t=3,62$ хв.

Проміжна сполука 14

Стадія а:

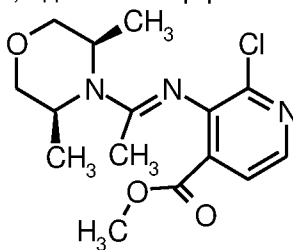
1-[(3R, 5S)-3,5-диметилморфолін-4-іл]етанон



(3R, 5S)-3,5-Диметилморфолін (0,50 г, 4,3 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в піридині (8,6 мл, 0,11 моль, 25 екв.) і добавляли ангідрид оцтової кислоти (4,0 мл, 42 ммоль, 10 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску і цільовий продукт одержували з виходом 95 % (0,64 г). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч.: 1,22 (6H), 2,00 (3H), 3,44 (2H), 3,65 (2H), 4,00 (2H). РХ-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 158$, $R_t=0,57$ хв.

Стадія b:

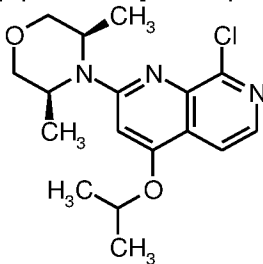
метил-2-хлор-3-[(E)-{1-[(3R, 5S)-3,5-диметилморфолін-4-іл]етиліден}аміно]ізонікотинат



1-[(3R, 5S)-3,5-Диметилморфолін-4-іл]етанон (0,54 г, 3,4 ммоль, 2,3 екв.) солюбілізували в DCE (2,7 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Повільно додавали $POCl_3$ (0,46 мл, 4,3 ммоль, 3,3 екв.) і реакційну суміш нагрівали до к.т. Через 30 хвилин однією порцією добавляли метил-3-аміно-2-хлорізонікотинат (0,28 г, 1,5 ммоль, 1 екв.) і суміш перемішували при 80 °С. Через 6 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли при зниженому тиску. Сиру суміш розбавляли CH_2Cl_2 і промивали три рази насич. розчином $NaHCO_3$. Органічну фазу сушили ($MgSO_4$) і концентрували при зниженому тиску. Сиру суміш очищали за допомогою флеш-хроматографії (градієнт: від 100 % гексану до 100 % EtOAc). Цільовий продукт одержували з виходом 58 % (0,28 г). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч.: 1,29 (3H), 1,33 (3H), 1,77 (3H), 3,56 (2H), 3,72 (2H), 3,77 (3H), 4,06-4,24 (2H), 7,56 (1H), 8,01 (1H). РХ-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 326$, $R_t=0,85$ хв.

Стадія c:

8-хлор-2-[(3R, 5S)-3,5-диметилморфолін-4-іл]-4-ізопропокси-1,7-нафтиридин



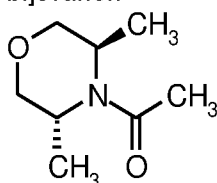
Метил-2-хлор-3-[(E)-{1-[(3R, 5S)-3,5-диметилморфолін-4-іл]етиліден}аміно]ізонікотинат (0,28 г, 0,86 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в сухому ТГФ (6 мл) в інертній атмосфері (аргон). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і повільно додавали розчин $LiHMDS$ (1,0 М в ТГФ, 2,5 мл, 2,6 ммоль, 3 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при кімнатній

температурі. Реакційну суміш гасили H_2O і концентрували при зниженому тиску. Сирий 8-хлор-2-[(3R, 5S)-3,5-диметилморфолін-4-іл]-1,7-нафтиридин-4-ол (0,36 г) використовували на наступній стадії без додаткової очистки. До 8-хлор-2-[(3R, 5S)-3,5-диметилморфолін-4-іл]-1,7-нафтиридин-4-олу (0,20 г, 0,68 ммоль, 1 екв.) добавляли CH_3CN (10 мл). До суспензії послідовно добавляли 2-йодпропан (0,13 мл, 1,4 ммоль, 2 екв.) і K_2CO_3 (0,14 г, 0,81 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при 85°C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли EtOAc і промивали три рази H_2O . Органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску. Цільовий продукт одержували без додаткової очистки з виходом 60 % за дві стадії. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.]: 1,31 (6H), 1,39 (6H), 3,64 (2H), 3,83 (2H), 4,54 (2H), 5,04 (1H), 6,66 (1H), 7,68 (1H), 7,97 (1H). РХ-МС (метод 3): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336$, $R_t=1,39$ хв.

Проміжна сполука 15

Стадія а:

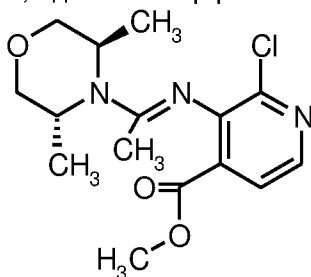
1-[(3R, 5R)-3,5-диметилморфолін-4-іл]етанон



(3R, 5R)-3,5-Диметилморфолін (0,50 г, 4,3 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в піридині (8,6 мл, 0,11 ммоль, 25 екв.) і добавляли ангідрид оцтової кислоти (4,0 мл, 0,42 ммоль, 10 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску і цільовий продукт одержували з кількісним виходом. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,26 (6H), 2,00 (3H), 3,43-3,59 (2H), 3,83-3,97 (4H). РХ-МС (метод 3): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 158$, $R_t=0,56$ хв.

Стадія b:

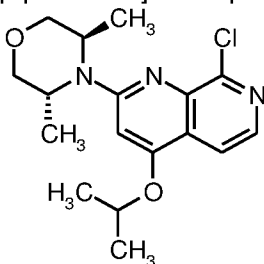
метил-2-хлор-3-[(E)-{1-[(3R, 5R)-3,5-диметилморфолін-4-іл]етиліден}аміно]ізонікотинат



1-[(3R, 5R)-3,5-Диметилморфолін-4-іл]етанон (0,70 г, 4,4 ммоль, 2,3 екв.) солюбілізували в DCE (10 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0°C . Повільно додавали POCl_3 (0,59 мл, 6,4 ммоль, 3,3 екв.) і реакційну суміш нагрівали до к.т. Через 30 хвилин однією порцією добавляли метил-3-аміно-2-хлорізонікотинат (0,36 г, 1,9 ммоль, 1 екв.) і суміш перемішували при к.т. Через 48 годин реакційну суміш гасили насич. розчином NaHCO_3 і три рази екстрагували CH_2Cl_2 . Органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску. Сиру суміш очищали за допомогою флеш-хроматографії (градієнт: від 100 % гексану до 100 % EtOAc). Цільовий продукт одержували з виходом 18 % (0,12 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,26 (3H), 1,33 (3H), 1,79 (3H), 3,55 (2H), 3,77 (3H), 3,89-4,00 (4H), 7,54-7,58 (1H), 8,02-8,06 (1H).

Стадія с:

8-хлор-2-[(3R, 5R)-3,5-диметилморфолін-4-іл]-4-ізопропокси-1,7-нафтиридин



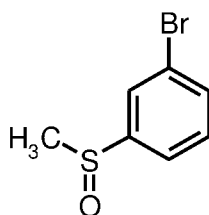
Метил-2-хлор-3-[(E)-{1-[(3R, 5R)-3,5-диметилморфолін-4-іл]етиліден}аміно]ізонікотинат (0,12 г, 0,36 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в сухому ТГФ (2,5 мл) в інертній атмосфері (аргон).

Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і повільно додавали розчин LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 1,1 мл, 1,1 ммоль, 3 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили H₂O і концентрували при зниженому тиску. Сирий 8-хлор-2-[(3R, 5R)-3,5-диметилморфолін-4-іл]-1,7-нафтиридин-4-ол (0,36 г) використовували на наступній стадії без додаткової очистки. До 8-хлор-2-[(3R, 5R)-3,5-диметилморфолін-4-іл]-1,7-нафтиридин-4-олу (0,14 г, 0,46 ммоль, 1 екв.) добавляли CH₃CN (6,8 мл). До суспензії послідовно добавляли 2-йодпропан (0,10 мл, 0,90 ммоль, 2 екв.) і K₂CO₃ (74 мг, 0,55 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом 48 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли H₂O, три рази екстрагували CH₂Cl₂ і промивали насич. розчином NaCl. Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Цільовий продукт одержували без додаткової очистки з виходом 52 % за дві стадії (81 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.]: 1,26 (6H), 1,39 (6H), 3,58-3,64 (2H), 3,99-4,04 (2H), 4,17-4,25 (2H), 4,97-5,07 (1H), 6,85 (1H), 7,73 (1H), 8,06 (1H). PX-МС (метод 3): m/z: [M+H]⁺ = 336, R_f=1,38 хв.

Проміжна сполука 16

Стадія а:

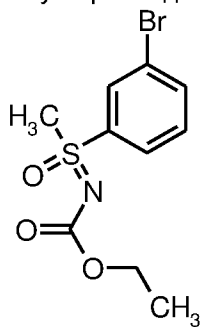
1-бром-3-(метилсульфініл)бензол



До розчину (3-бромфеніл)(метил)сульфану (50,0 г, 0,246 моль) в CH₃CN (500 мл) при перемішуванні добавляли FeCl₃ (1,2 г, 7,4 ммоль). Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. і потім охолоджували до 0 °С. Порціями добавляли H₅IO₆ (62,0 г, 0,272 моль) і потім суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. ТШХ (ПЕ:ЕА = 3: 1, R_f=0,4) показувала, що більша частина вихідної речовини витрачена. Реакційну суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину NH₄Cl (1,0 л) і екстрагували ЕА (300 мл х 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 1-бром-3-(метилсульфініл)бензолу (55,0 г) у вигляді жовтого масла, яке безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія b:

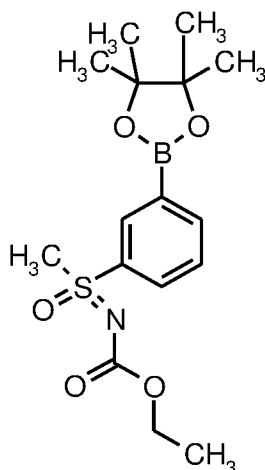
1-бром-3-(N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфонімідоіл)



До суспензії 1-бром-3-(метилсульфініл)бензолу (55,0 г, 0,251 моль), етилкарбамату (45,0 г, 0,505 моль), MgO (40,3 г, 1,0 моль) і Rh₂(OAc)₄ (2,6 г, 7,6 ммоль) в ДХМ (600 мл) обережно добавляли PhI(OAc)₂ (122,0 г, 0,378 моль) під N₂. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. ТШХ (ПЕ:ЕА = 1: 1, R_f=0,8) показувала, що більша частина вихідної речовини витрачена. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням сирової сполуки, яку хроматографували на силікагелі (ПЕ:ЕА = 20: 1-5: 1) з одержанням 1-бром-3-(N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфонімідоіл)бензолу (55,0 г, 81,4 % від теорії) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 8,15-8,14 (1H), 7,94-7,92 (1H), 7,81-7,80 (1H), 7,51-7,47 (1H), 4,13-4,08 (2H), 3,32 (3H), 1,25 (3H).

Стадія c:

4,4,5,5-тетраметил-(3-(N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфонімідоіл)феніл)-1,3,2-діоксаборолан

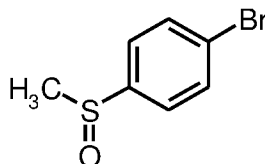


До розчину 1-бром-4-(N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфонімідоїл)бензолу (55,0 г, 0,18 моль) в безводному діоксані (600 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (53,0 г, 0,209 моль), KOAc (35,3 г, 0,34 моль) і Pd(dppf)Cl₂ (4,0 г, 5,47 ммоль) під N₂. Після додавання суміш перемішували при 80 °C протягом 4 год. ТШХ (ПЕ:ЕА = 1: 1, R_f=0,6) показувала, що більша частина вихідної речовини витрачена. Суміш фільтрували і до фільтрату добавляли CH₃COOH (20,0 г, 0,33 моль) і пінакол (30,0 г, 0,253 моль). Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Суміш концентрували і хроматографували на силікагелі (ПЕ:ЕА = 20: 1-5: 1) з одержанням сирого продукту, який промивали сумішшю ПЕ/ЕА (100 мл x 2, ПЕ:ЕА = 1: 10) з одержанням 4,4,5,5-тетраметил-(3-(N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфонімідоїл)феніл)-1,3,2-діоксаборолану (35,0 г, 55,2 % від теорії) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄): δ = 8,40 (1H), 8,09-8,07 (1H), 7,61-7,58 (1H), 4,13-4,07 (2H), 3,32 (3H), 1,35 (12H), 1,25-1,22 (3H). PX-МС метод 2: (EP-IAT) m/z=272,0 (M+H-82)⁺.

Проміжна сполука 17

Стадія а:

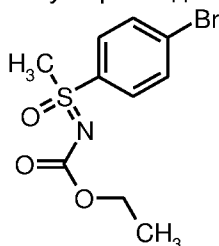
1-бром-4-(метилсульфініл)бензол



До розчину (3-бромфеніл)(метил)сульфану (100,0 г, 0,492 моль) в CH₃CN (500 мл) при перемішуванні добавляли FeCl₃ (2,4 г, 14,8 ммоль). Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. і потім охолоджували до 0 °C. Порціями добавляли H₅IO₆ (124,2 г, 0,545 моль) і суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. ТШХ (ПЕ:ЕА = 5:1, R_f=0,2) показувала, що більша частина вихідної речовини витрачена. Реакційну суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину NH₄Cl (1,0 л) і екстрагували ЕА (300 мл x 4). Органічні шари промивали сольовим розчином (300 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА = 20: 1 ~ 5: 1) з одержанням 1-бром-4-(метилсульфініл)бензолу (103,0 г, 95,5 % від теорії) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія b

1-бром-4-(N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфонімідоїл)бензол

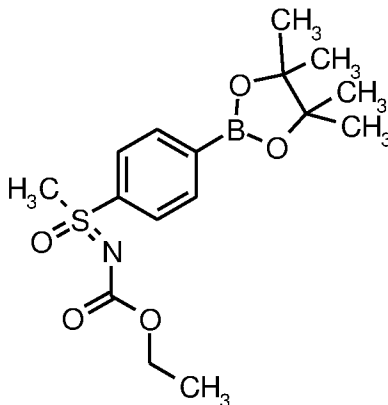


До суспензії 1-бром-4-(метилсульфініл)бензолу (100,0 г, 0,456 моль), етилкарбамату (77,0 г, 0,864 моль), MgO (73,4 г, 1,821 моль) і Rh₂(OAc)₄ (4,7 г, 10,63 ммоль) в ДХМ (1,5 л) обережно добавляли PhI(OAc)₂ (221,5 г, 0,688 моль) під N₂. Суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом 7 днів. ТШХ (ПЕ:ЕА = 1:1, $R_f=0,7$) показувала, що більша частина вихідної речовини витрачена. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА = 20: 1 ~ 5: 1) з одержанням 1-бром-4-(N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфонімідоїл)бензолу (95,0 г, 68,0 % від теорії) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7,87-7,85 (2H), 7,76-7,74 (2H), 4,13-4,08 (2H), 3,30 (3H), 1,28-1,22 (3H).

Стадія с:

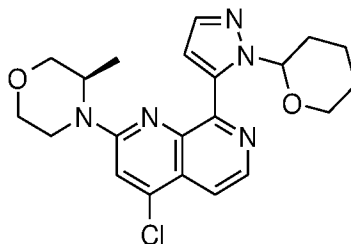
4,4,5,5-тетраметил-(4-(N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфонімідоїл)феніл)-1,3,2-діоксаборолан



До розчину 1-бром-4-(N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфонімідоїл)бензолу (95,0 г, 0,310 моль) в безводному діоксані (1,5 л) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (95,0 г, 0,374 моль), КОАс (61,0 г, 0,622 моль) і Pd(dppf)Cl_2 (7,0 г, 9,57 ммоль) під N_2 . Після додавання суміш перемішували при 80 °С протягом 18 год. Суміш фільтрували і до фільтрату добавляли CH_3COOH (18,0 г, 0,30 моль) і пінакол (18,0 г, 0,152 моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Суміш концентрували і залишок спочатку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА = 20: 1 ~ 5: 1) і потім промивали сумішшю ЕА/ПЕ (100 мл x 2, ЕА/ПЕ = 1: 10) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (87,0 г, 79,5 % від теорії) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4): δ = 8,04-7,97 (4H), 4,13-4,06 (2H), 3,30 (3H), 1,36 (12H), 1,25-1,21 (3H). РХ-МС метод 2: (EP-IAT) $m/z=272,1$ ($\text{M}+\text{H}-82$) $^+$.

Проміжна сполука 18

4-хлор-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Проміжну сполуку 8 (0,5 г, 1,7 ммоль), 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (0,47 г, 1,7 ммоль) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,12 г, 0,17 ммоль) солюбілізували в DME (15 мл). Добавляли карбонат калію (2,5 мл, 5,0 ммоль, 2М водн. розчин) і реакційну суміш нагрівали протягом 10 хвилин при мікрохвильовому опроміненні при 130 °С. Реакційну суміш сушили шляхом фільтрування через силіконовий фільтр і концентрували при зниженому тиску. Сирю речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (гексан/етилацетат). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 45 % (0,5 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,21 (dd, 3H), 1,40-1,64 (m, 3H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 1H), 3,15-3,28 (m, 2H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,57-3,78 (m, 3H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,44-4,54 (m, 1H), 5,99-6,09 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,49 (d, 1H).

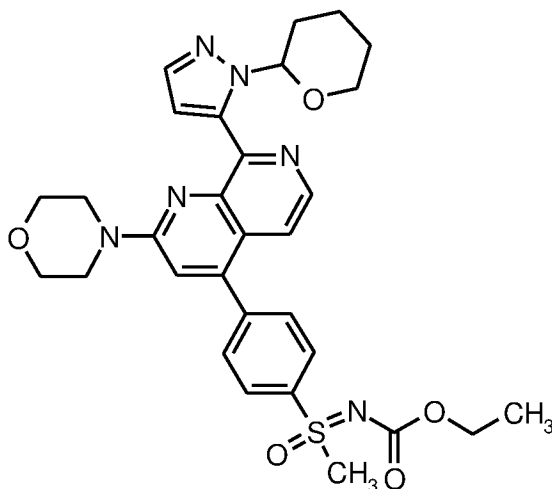
Одержання сполук даного винаходу

Приклад 1

4-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксимід

Стадія а:

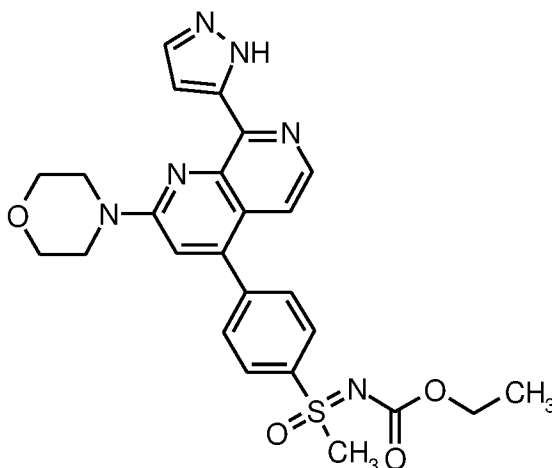
4-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксимід



Під аргонном 48 мг (0,06 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 761 мг (2,34 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 300 мг (0,58 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 413 мг (1,17 ммоль) складного пінакового ефіру в 7,5 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 280 мг (81 % від теорії) 4-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксиміду у вигляді жовтого масла. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 591,3, R_t=3,43 хв.

Стадія b:

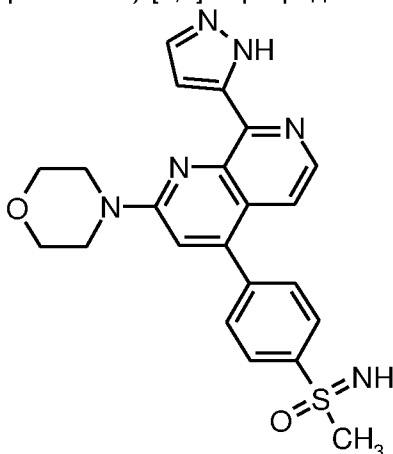
4-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксимід



185 мг (0,31 ммоль) 4-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксиміду розчиняли в 20 мл етанолу, і добавляли 4 мл (8 ммоль) 2 н. хлористоводневої кислоти. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску відганяли етанол і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Це давало 158 мг (99 % від теорії) 4-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксиміду у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 230-232 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,12-1,15 (3H), 3,56 (3H), 3,80 (8H), 3,91-4,00 (2H), 7,33-7,35 (1H), 7,42 (1H), 7,57 (1H), 7,65 (1H), 7,88-7,90 (2H), 8,15-8,17 (2H), 8,35-8,36 (1H), 13,40 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 507,3, R_t=2,93 хв.

Приклад 2

4-[(2-(морфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-S-метилсульфоксимід



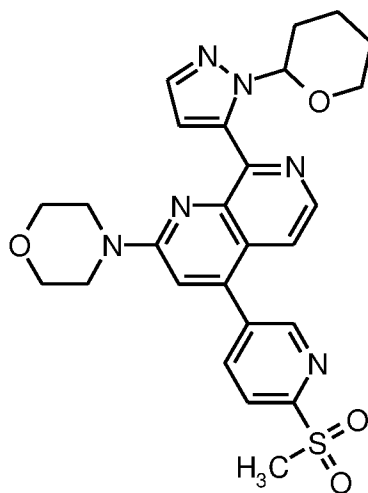
158 мг (0,312 ммоль) 4-[(2-(морфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксиміду суспендували в 10 мл метилату натрію (33 %), і суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хв. Для виділення продукту реакції добавляли 20 мл води і суміш потім екстрагували три рази, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували. Тверду речовину, що утворилась, розтирали з 5 мл метанолу, відфільтровували і сушили. Це давало 88 мг (65 % від теорії) 4-[(2-(морфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-S-метилсульфоксиміду у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 271-273 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 3,17 (3H), 3,80 (8H), 4,35 (1H), 7,35-7,37 (1H), 7,42 (1H), 7,54 (1H), 7,65 (1H), 7,79-7,82 (2H), 8,12-8,14 (2H), 8,34-8,35 (1H), 13,40 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 435,3, R_t=2,62 хв.

Приклад 3

4-[6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

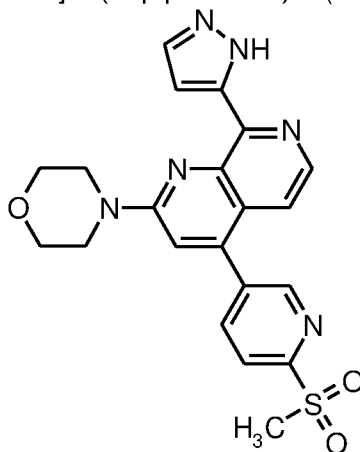
4-[6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Під аргонем 16 мг (0,019 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) добавляли до суміші 100 мг (0,20 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 78 мг (0,39 ммоль) [6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]боронової кислоти в 1,4 мл діоксану і 254 мг (0,78 ммоль) карбонату цезію. Суміш перемішували при 110 °С протягом 4 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином хлориду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (2х) і об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана. Органічну фазу концентрували і сирий продукт (168 мг) використовували без додаткової очистки.

Стадія b:

4-[6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



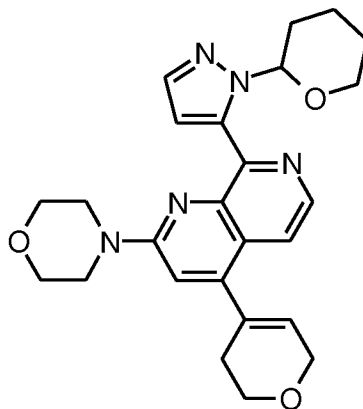
0,37 мл (0,73 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 165 мг сирого 4-[6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 1,5 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлугувували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 9 мг (0,02 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 3,40 (3H), 3,82 (8H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,66 (1H), 7,70 (1H), 8,26 (1H), 8,36 (1H), 8,40 (1H), 9,01 (1H), 13,42 (1H).

Приклад 4

4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

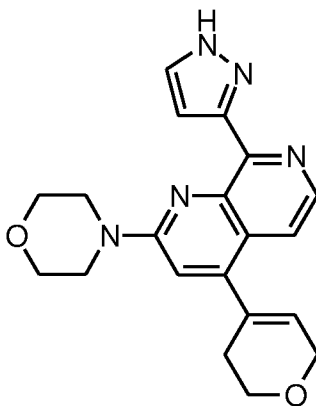
4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргонном 40 мг (0,05 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 635 мг (1,95 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 250 мг (0,49 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 205 мг (0,97 ммоль) складного пінакового ефіру 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти в 5,0 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 4 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 55 мг (25 % від теорії) 4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтого масла. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 448,4, R_t=3,43 хв.

Стадія b:

4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



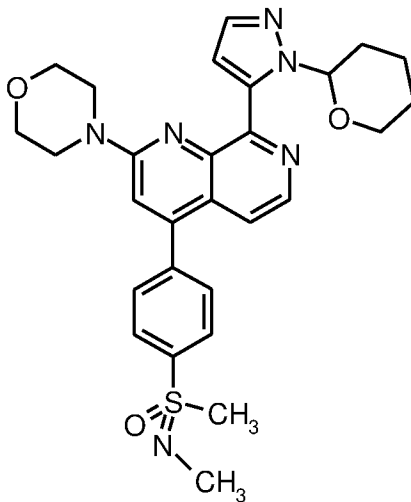
Краплю води і 1 мл (13 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 50 мг (0,11 ммоль) 4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину. Після однієї години перемішування при кімнатній температурі, трифтороцтову кислоту відганяли і залишок доводили до pH 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Залишок хроматографували [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 15 мг (37 % від теорії) 4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 233-235 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 3,76-3,78 (10H), 3,90-3,92 (2H), 4,29-4,31 (2H), 5,99 (1H), 7,38 (2H), 7,61 (1H), 7,66-7,67 (1H), 8,35-8,36 (1H), 13,35 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 364,3, R_t=2,71 хв.

Приклад 5

4-[4-(N, S-диметилсульфонімідоїл)феніл]-2-[морфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

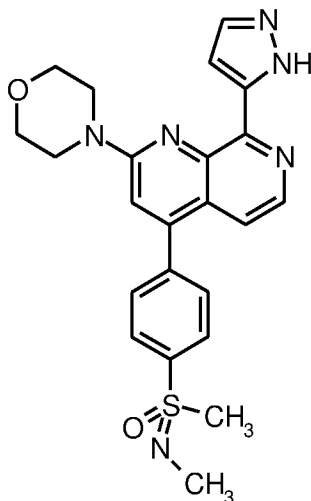
4-[4-(N, S-диметилсульфонімідоїл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



2-[Морфолін-4-іл]-4-[4-(S-метилсульфонімідоїл)феніл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин (83 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в ТГФ (3 мл) і NaH (60 % в мінеральному маслі, 15 мг, 0,38 ммоль, 2,4 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при к.т. і добавляли йодметан (35 мкл, 0,56 ммоль, 3,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при к.т. і потім гасили шляхом додавання H₂O. Водну фазу екстрагували 3 рази CH₂Cl₂ і органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основної) і цільову сполуку одержували з виходом 63 % (57 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,40-1,66 (3H), 1,92-2,05 (2H), 2,34-2,45 (1H), 2,55 (3H), 3,22 (3H), 3,24-3,30 (1H), 3,72 (9H), 6,06-6,12 (1H), 6,94 (1H), 7,43 (1H), 7,52 (1H), 7,64 (1H), 7,85 (2H), 8,03 (2H), 8,39 (1H). РХ-МС (метод 3): m/z: [M+H]⁺ = 533, R_t=0,94 хв.

Стадія b:
4-[4-(N,
нафтиридин

S-диметилсульфонімідоїл)феніл]-2-[морфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-



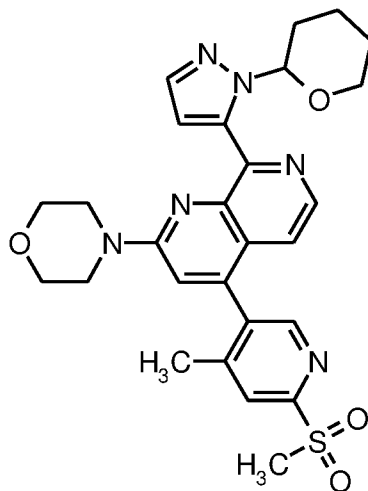
- 5 4-[4-(N,S-Диметилсульфонімідоїл)феніл]-2-[морфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин (57 мг, 0,11 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в CH_2Cl_2 (1,5 мл) і H_2O (1,5 мл). Добавляли мурашину кислоту (1 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при к.т. Суміш нейтралізували насич. розчином NaHCO_3 і водну фазу екстрагували 3 рази CH_2Cl_2 . Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску.
- 10 Сиру речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (градієнт: від 100 % Hex до 100 % EtOAc). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 70 % (46 мг). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [м.ч.]: 2,55 (3H), 3,22 (3H), 3,80 (8H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,57 (1H), 7,64 (1H), 7,84 (2H), 8,03 (2H), 8,35 (1H), 13,42 (1H). РХ-МС (метод 3): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449$, $R_f=0,91$ хв.

Приклад 6

- 15 4-[4-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

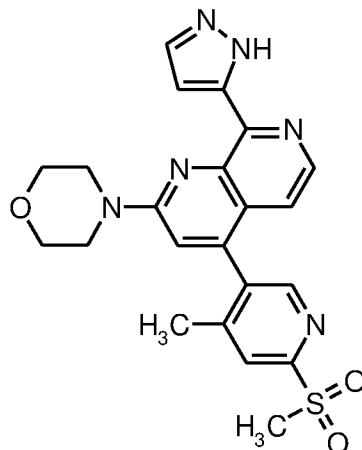
4-[4-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



20

- Під аргонном 16 мг (0,019 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) добавляли до суміші 100 мг (0,20 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 116 мг (0,39 ммоль) 4-метил-2-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину в 1,4 мл діоксану і 254 мг (0,78 ммоль) карбонату цезію. Суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли ДХМ і фільтрували з використанням фільтра Ватмана. Органічну фазу концентрували і сирий продукт (164 мг) використовували без додаткової очистки.
- 25

Стадія b:
4-[4-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



5 0,31 мл (0,61 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 164 мг сирого 4-[4-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину в 1,0 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлюговували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили

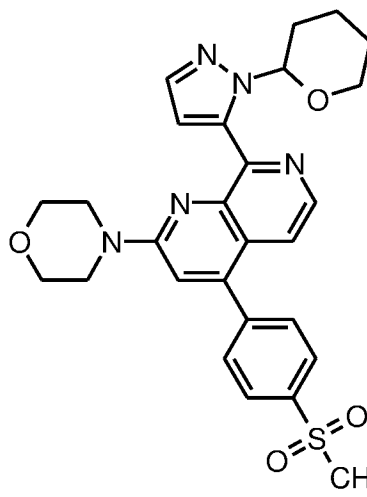
10 (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 31 мг (0,07 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 2,24 (3H), 3,37 (3H), 3,80 (8H), 7,00 (1H), 7,45 (1H), 7,65 (2H), 8,19 (1H), 8,30 (1H), 8,69 (1H), 13,44 (1H).

Приклад 7

15 4-(4-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

4-(4-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин

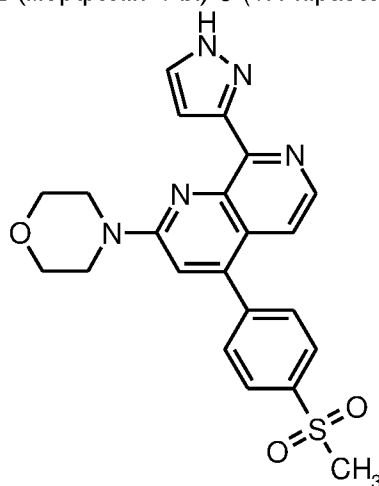


20 Під аргонном 25 мг (0,03 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 391 мг (1,2 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 154 мг (0,3 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтирину-4-іл-трифторметансульфонату і 169 мг (0,6 ммоль) складного пінаколового ефіру 4-метилсульфонілфенілборонової кислоти в 3,0 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 2 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [силікагель 60 (12 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 110 мг (71 % від теорії) 4-(4-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтирину у вигляді жовтої піни. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 520,3, R_t=3,38 хв.

30

Стадія b:

4-(4-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



Краплю води і 2 мл (26 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 110 мг (0,21 ммоль) 4-(4-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину. Через 3 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Трифтороцтову кислоту видаляли з використанням роторного випарника і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. До залишку добавляли 5 мл метанолу. Одержану в результаті тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували, використовуючи фриту, і потім сушили. Це давало 75 мг (81 % від теорії) 4-(4-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 260-262 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО, δ м.ч.): 3,33 (3H), 3,80 (8H), 7,36 (1H), 7,40 (1H), 7,56 (1H), 7,67 (1H), 7,86 (2H), 8,14 (2H), 8,33 (1H), 13,40 (1H).

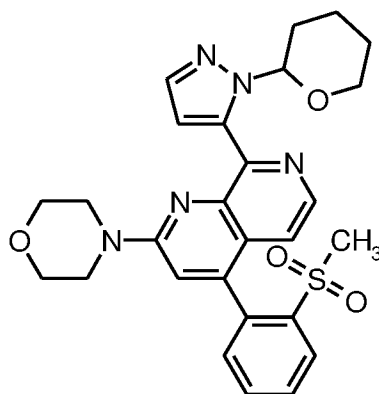
Приклад 8

Гідрохлорид
[1,7]нафтиридину

4-(2-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-

Стадія а:

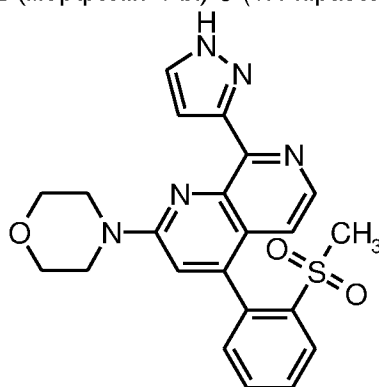
4-(2-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргонном 30 мг (0,04 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 482 мг (1,48 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 190 мг (0,37 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 148 мг (0,74 ммоль) 2-метансульфонілфенілборонової кислоти в 2,0 мл абсолютного диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 2 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); хлороформ/метанол 95:5 (100 мл)]. Це давало 60 мг (31 % від теорії) 4-(2-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтого масла. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 520,3, R_t=2,92 хв.

Стадія b:

4-(2-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

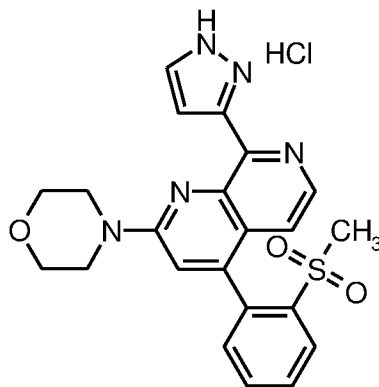


Краплю води і 1 мл (13 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 60 мг (0,12 ммоль) 4-(2-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину. Через 10 хв. трифтороцтову кислоту відганяли і залишок доводили до pH 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Залишок хроматографували [силікагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ/метанол 95:5 (100 мл)]. Це давало 20 мг (40 % від теорії) 4-(2-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 436,2, R_t=2,72 хв.

Стадія с:

гідрохлорид
[1,7]нафтиридину

4-(2-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-



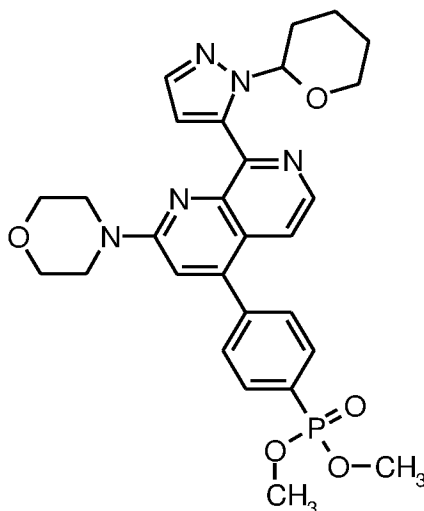
20 мг (0,046 ммоль) 4-(2-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину розчиняли в 3 мл 2-бутанолу і добавляли 18 мкл триметилхлорсилану. Суміш перемішували у відкритій посудині при кімнатній температурі протягом 1 год. Тверду речовину, що утворилась, відфільтровували з відсмоктуванням і сушили. Це давало 15 мг (69 % від теорії) гідрохлориду 4-(2-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 173-175 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, δ м.ч.): 3,05 (3H), 3,87-3,97 (8H), 7,36 (1H), 7,56-7,58 (1H), 7,72 (1H), 7,87 (1H), 7,89-7,95 (2H), 7,99 (1H), 8,19 (1H), 8,29 (1H), 8,29-8,31 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 436,2, R_t=2,72 хв.

Приклад 9

Диметил{4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}фосфонат

Стадія а:

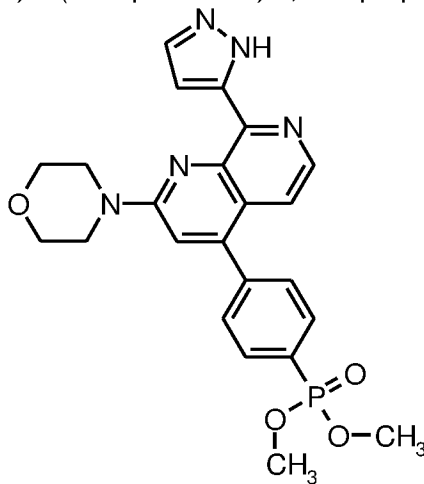
диметил(4-{2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}феніл)фосфонат



Під аргонем 12 мг (0,015 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) добавляли до суміші 75 мг (0,15 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 91 мг (0,29 ммоль) диметил[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]фосфонату в 1,1 мл діоксану і 190 мг (0,58 ммоль) карбонату цезію. Суміш перемішували при 110 °С протягом 150 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином хлориду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (2х) і об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана. Органічну фазу концентрували і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (етилацетат) з одержанням 53 мг (0,10 ммоль) цільового продукту.

Стадія b:

диметил{4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}фосфонат



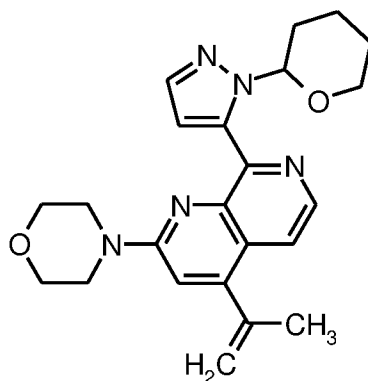
0,11 мл (0,22 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 53 мг диметил(4-{2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}феніл)фосфонату в 0,4 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Добавляли водний розчин бікарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням 38 мг (0,08 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 3,83 (4Н), 3,87 (3Н), 3,89 (3Н), 3,98 (4Н), 7,20 (1Н), 7,39 (2Н), 7,62 (2Н), 7,78 (1Н), 8,00 (1Н), 8,04 (1Н), 8,44 (1Н).

Приклад 10

4-ізопропеніл-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія a:

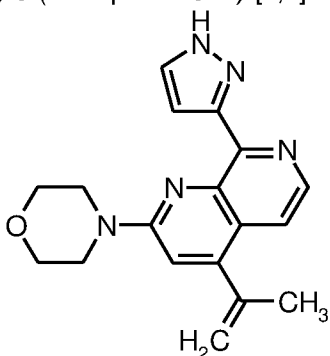
4-ізопропеніл-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргонном 24 мг (29 мкмоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 286 мг (0,88 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 483 мг (1,46 ммоль) трибутилізопропенілстанану в 2,0 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 16 год. До суміші добавляли 20 мл води. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насуху. Залишок хроматографували [силікагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ (100 мл)]. Це давало 50 мг (42 % від теорії) 4-ізопропеніл-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтого масла. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 406,4, R_t=3,58 хв.

Стадія b:

4-ізопропеніл-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



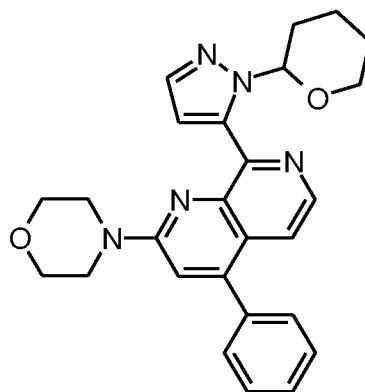
Краплю води і 1 мл (13 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 50 мг (0,12 ммоль) 4-ізопропеніл-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину. Суміші давали стояти при кімнатній температурі протягом однієї години, потім відганяли трифтороцтову кислоту і залишок доводили до рН 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насуху. Залишок хроматографували [силікагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ/метанол 95:5 (100 мл)]. Це давало 30 мг (76 % від теорії) 4-ізопропеніл-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 53-55 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 2,17 (3H), 3,70-3,73 (4H), 3,89-3,92 (4H), 5,12 (1H), 5,46 (1H), 7,02 (1H), 7,28 (1H), 7,53 (1H), 7,68 (1H), 8,39 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 322,3, R_t=2,85 хв.

Приклад 11

2-(морфолін-4-іл)-4-феніл-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія a:

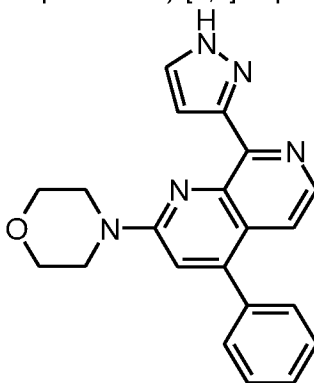
2-(морфолін-4-іл)-4-феніл-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргонном 74 мг (0,09 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 391 мг (1,2 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 154 мг (0,3 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 245 мг (1,2 ммоль) складного пінакового ефіру фенолборонової кислоти в 6,0 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 2 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [силікагель 60 (12 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 47 мг (36 % від теорії) 2-(морфолін-4-іл)-4-феніл-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтого масла. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 442,3, R_t=3,81 хв.

Стадія b:

2-(морфолін-4-іл)-4-феніл-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



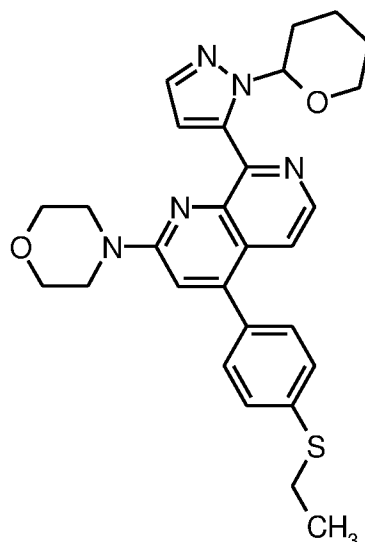
Краплю води і 1 мл (13 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 47 мг (0,11 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-4-феніл-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину. Через 10 хв. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Трифтороцтову кислоту видаляли на роторному випарнику і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. До залишку добавляли 5 мл метанолу. Одержану в результаті тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували, використовуючи фриту, і потім сушили. Це давало 30 мг (75 % від теорії) 2-(морфолін-4-іл)-4-феніл-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 89-91 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 3,74-3,76 (4H), 3,91-3,93 (4H), 7,14 (1H), 7,31 (1H), 7,41 (1H), 7,45-7,47 (2H), 7,50-7,55 (3H), 7,70 (1H), 8,35 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 358,3, R_t=3,16 хв.

Приклад 12

4-[4-(S-етилсульфонімідоїл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія a:

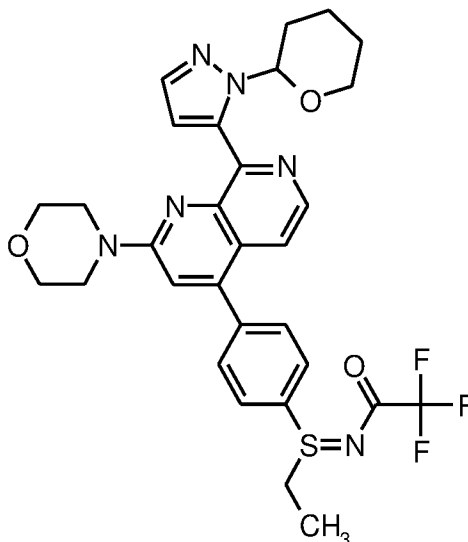
4-[4-(етилсульфаніл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Під аргоном 24 мг (0,029 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) добавляли до суміші 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 106 мг (0,58 ммоль) 4-(етилсульфаніл)феніл]боронової кислоти в 2,1 мл діоксану і 381 мг (1,17 ммоль) карбонату цезію. Суміш перемішували при 110 °С протягом 10 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином хлориду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (2х) і об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана. Органічну фазу концентрували і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ДХМ/етанол 0-30 %) з одержанням 150 мг (0,03 ммоль) цільового продукту, що містить незначну кількість домішок, який використовували без операцій додаткової очистки.

Стадія b:

N-[етил(4-{2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}феніл)-λ⁴-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетамід

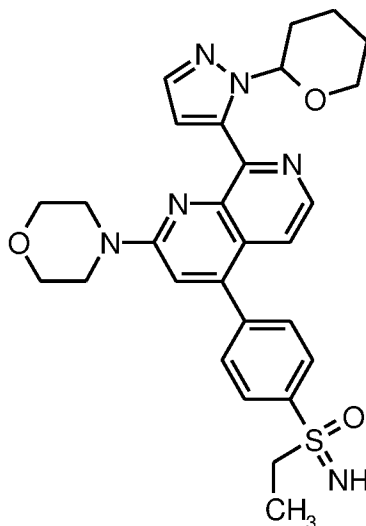


В атмосфері аргону, розчин 49 мг (0,43 ммоль) 2,2,2-трифторацетаміду в 0,16 мл ТГФ по краплях добавляли до розчину 27 мг (0,29 ммоль) трет-бутилату натрію в 0,23 мл ТГФ таким чином, що температура суміші залишалася нижчою 10 °С. Слідом за цим до перемішуваної суміші по краплях добавляли свіжоприготовлений розчин 53 мг (0,19 ммоль) 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну в 0,23 мл ТГФ таким чином, що температура суміші залишалася нижчою 10 °С. Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин при 10 °С. На закінчення до перемішуваної суміші по краплях добавляли розчин 145 мг (0,29 ммоль) 4-[4-(етилсульфаніл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 0,23 мл ТГФ таким чином, що температура суміші залишалася нижчою 10 °С. Суміш перемішували протягом 90 хвилин при 10 °С і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Вміст розбавляли 0,6 мл толуолу при охолодженні і добавляли водний розчин 36 мг (0,29

ммоль) сульфиту натрію в 1,1 мл води таким чином, що температура суміші залишалася нижчою 15 °С. Вміст три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали водним розчином хлориду натрію, фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат) з одержанням 33 мг цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,42 (3H), 1,61 (5H), 2,12 (2H), 2,59 (1H), 3,39 (2H), 3,48 (1H), 3,79 (6H), 3,98 (1H), 6,10 (1H), 7,00 (1H), 7,08 (1H), 7,37 (1H), 7,75 (3H), 7,97 (2H), 8,43 (1H).

Стадія с:

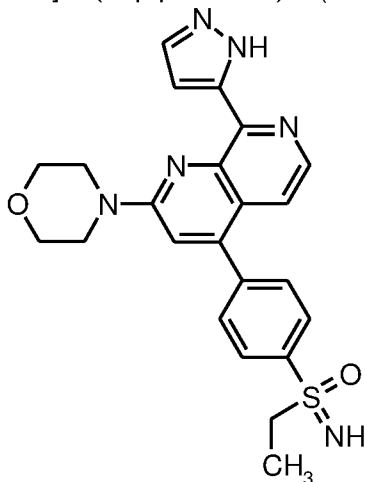
4-[4-(S-етилсульфонімідоїл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



33 мг (0,054 ммоль) N-[етил(4-{2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}феніл)-λ⁴-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетаміду розчиняли в 1,05 мл метанолу. До цього розчину добавляли 0,37 мл води. Значення рН доводили до 10,5 шляхом додавання водного розчину гідроксиду калію (25 %). Добавляли 28 мг (0,046 ммоль) оксону® і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Добавляли додаткові 28 мг (0,046 ммоль) оксону®. Значення рН доводили до 10,5 шляхом додавання водного розчину гідроксиду калію (25 %). Вміст перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Значення рН доводили до 10,5 шляхом додавання водного розчину гідроксиду калію (25 %) і вміст перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Вміст фільтрували і значення рН фільтрату доводили до 6-7 шляхом додавання 1 н. водного розчину хлороводню. Суміш розбавляли водним розчином хлориду натрію і екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні фази промивали водним розчином сульфиту натрію (10 %), фільтрували з використанням фільтра Ватмана, і концентрували з одержанням 25 мг сирого продукту, який використовували без додаткової очистки.

Стадія d:

4-[4-(S-етилсульфонімідоїл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



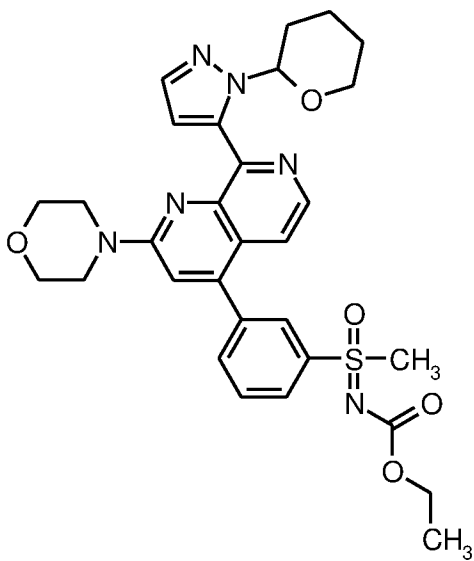
0,05 мл (0,11 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 25 мг сирого 4-[4-(S-етилсульфонімідоїл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 0,22 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлугувували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 5 мг (0,01 ммоль) цільового продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,15 (3H), 3,22 (2H), 3,81 (8H), 4,34 (1H), 7,36 (1H), 7,44 (1H), 7,56 (1H), 7,65 (1H), 7,81 (2H), 8,08 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Приклад 13

3-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксимід

Стадія а:

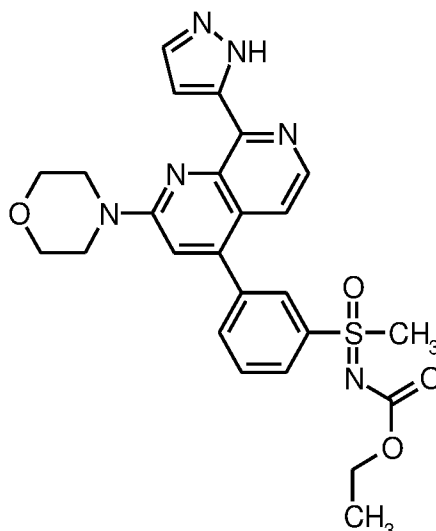
3-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксимід



Під аргонном 48 мг (0,06 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) і 761 мг (2,34 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 300 мг (0,58 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 413 мг (1,17 ммоль) складного пінакового ефіру в 7,5 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 270 мг (78 % від теорії) 3-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксиміду у вигляді жовтого масла. РХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 591,3$, $R_t=3,42$ хв.

Стадія b:

3-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксимід



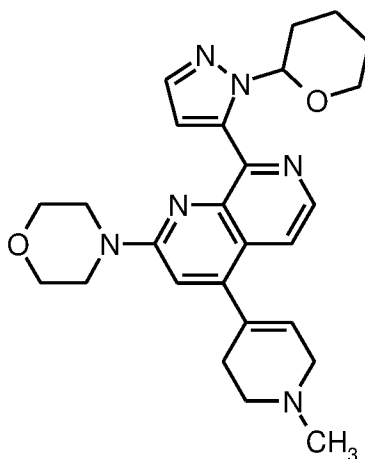
260 мг (0,44 ммоль) 3-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксими́ду розчиняли в 10 мл етанолу і добавляли 5 мл (10 ммоль) 2 н. хлористоводневої кислоти. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску відганяли етанол і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насуху. Залишок хроматографували [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 160 мг (72 % від теорії) 3-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксими́ду у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 115-117 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,09-1,13 (3H), 3,57 (3H), 3,81 (8H), 3,98-4,00 (2H), 7,34-7,35 (1H), 7,42 (1H), 7,56 (1H), 7,65 (1H), 7,91-7,96 (1H), 7,98-7,99 (1H), 8,10-8,33 (2H), 8,33-8,34 (1H), 13,40 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 507,3, R_t=2,93 хв.

Приклад 14

4-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

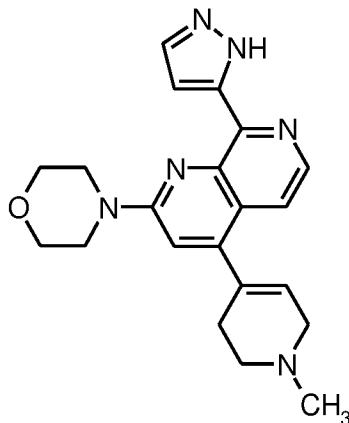


Під аргонем 12 мг (0,015 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) добавляли до суміші 75 мг (0,15 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 65 мг (0,29 ммоль) 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину в 1,1 мл діоксану і 190 мг (0,58 ммоль) карбонату цезію. Суміш перемішували при 110 °С протягом 150 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином хлориду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (2х) і об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана. Органічну фазу концентрували і сирий продукт (142 мг) використовували без

додаткової очистки.

Стадія b:

4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



5

0,36 мл (0,71 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 142 мг сирого 4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину в 1,4 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлугували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 22 мг (0,06 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 2,51 (3H), 2,59 (2H), 2,78 (2H), 3,23 (2H), 3,76 (4H), 3,96 (4H), 5,89 (1H), 7,07 (1H), 7,31 (1H), 7,57 (1H), 7,73 (1H), 8,43 (1H), 12,99 (1H).

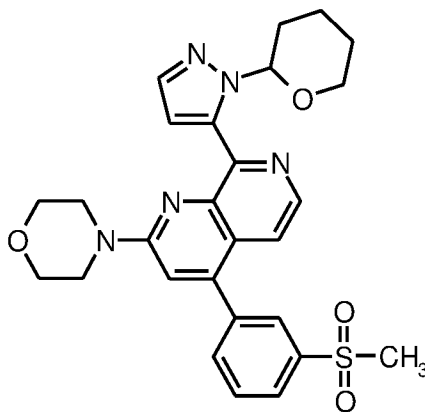
10

Приклад 15

4-(3-Метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія a:

4-(3-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



20

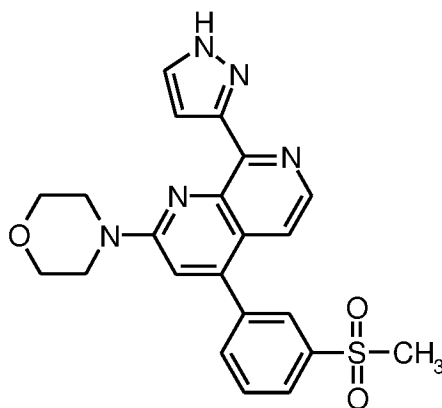
Під аргонном 24 мг (0,03 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 381 мг (1,17 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтирину-4-іл-трифторметансульфонату і 165 мг (0,58 ммоль) 2-(3-метансульфонілфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану в 5,0 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 16 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); хлороформ/метанол 95:5 (100 мл)]. Це давало 80 мг (53 % від теорії) 4-(3-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтирину у вигляді жовтого масла. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 520,3, R_t=3,33 хв.

25

30

Стадія b:

4-(3-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



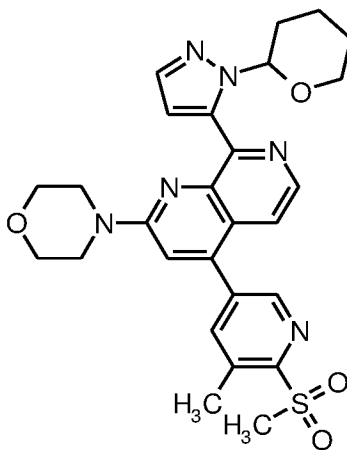
Краплю води і 1 мл (13 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 80 мг (0,15 ммоль) 4-(3-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину. Після однієї години перемішування при кімнатній температурі, трифтороцтову кислоту відганяли і залишок доводили до рН 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Залишок хроматографували [силікагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ/метанол 90:10 (100 мл)]. Це давало 30 мг (45 % від теорії) 4-(3-метансульфонілфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 255-257 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО, δ м.ч.): 3,30 (3Н), 3,81 (8Н), 7,36 (1Н), 7,43 (1Н), 7,56 (1Н), 7,64 (1Н), 7,86-7,95 (2Н), 8,10-8,13 (2Н), 8,35 (1Н), 13,41 (1Н). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 436,2, R_t=2,80 хв.

Приклад 16

4-[5-Метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

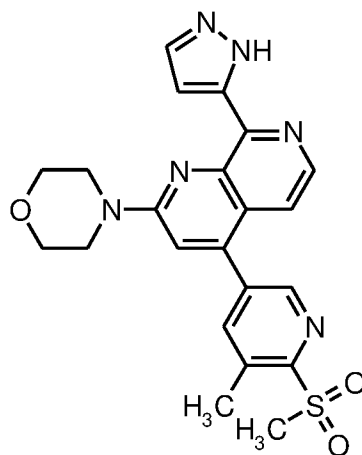
4-[5-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Під аргонем 16 мг (0,019 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) добавляли до суміші 100 мг (0,20 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 116 мг (0,39 ммоль) 3-метил-2-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину в 1,4 мл діоксану і 254 мг (0,78 ммоль) карбонату цезію. Суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли ДХМ і фільтрували з використанням фільтра Ватмана. Органічну фазу концентрували і сирий продукт (119 мг) використовували без додаткової очистки.

Стадія б:

4-[5-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



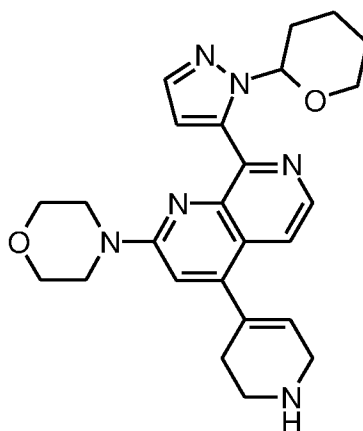
0,22 мл (0,45 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 119 мг сирого 4-[5-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 1,0 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлугували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 7 мг (0,016 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 2,73 (3H), 3,48 (3H), 3,81 (8H), 7,41 (2H), 7,66 (2H), 8,22 (1H), 8,35 (1H), 8,73 (1H), 13,44 (1H).

Приклад 17

2-(Морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

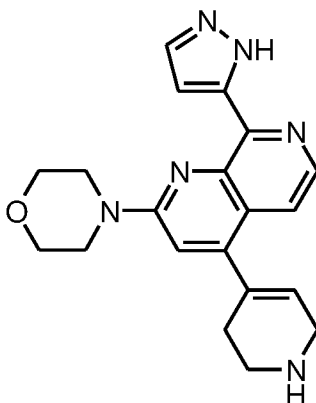
2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1,7-нафтиридин



Під аргонном 12 мг (0,015 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) добавляли до суміші 75 мг (0,15 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 71 мг (0,29 ммоль) гідрохлориду 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину (1:1) в 1,1 мл діоксану і 285 мг (0,88 ммоль) карбонату цезію. Суміш перемішували при 110 °С протягом 4 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином хлориду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (2х) і об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана. Органічну фазу концентрували і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 16 мг (0,04 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,76 (5H), 2,09 (2H), 2,52 (3H), 3,23 (2H), 3,47 (1H), 3,69 (5H), 3,83 (4H), 3,98 (1H), 5,93 (1H), 6,03 (1H), 6,95 (1H), 6,97 (1H), 7,64 (1H), 7,72 (1H), 8,43 (1H).

Стадія b:

2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1,7-нафтиридин



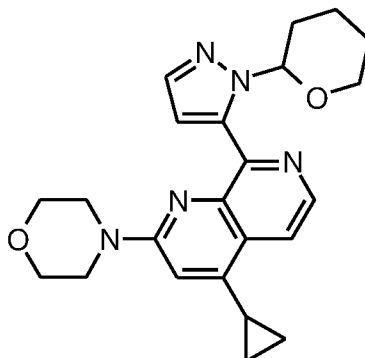
0,04 мл (0,08 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 16 мг (0,036 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1,7-нафтиридину в 0,17 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлюговували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням 11 мг (0,030 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 2,32 (2H), 2,98 (2H), 3,42 (2H), 3,67 (1H), 3,76 (8H), 5,90 (1H), 7,29 (1H), 7,36 (1H), 7,63 (1H), 7,67 (1H), 8,35 (1H), 13,30 (1H).

Приклад 18

4-Циклопропіл-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

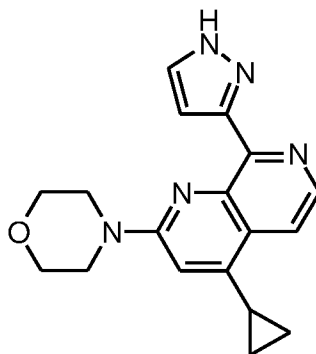
4-циклопропіл-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргонном 80 мг (0,1 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 635 мг (2,0 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 250 мг (0,49 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 84 мг (0,97 ммоль) 2-циклопропіл-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану в 5 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 4 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [силікагель 60 (40 г, 30 мкм); хлороформ/метанол (1:1, 100 мл)]. Це давало 150 мг (76 % від теорії) 4-циклопропіл-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтого масла. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 406,3, R_t=3,53 хв.

Стадія б:

4-циклопропіл-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

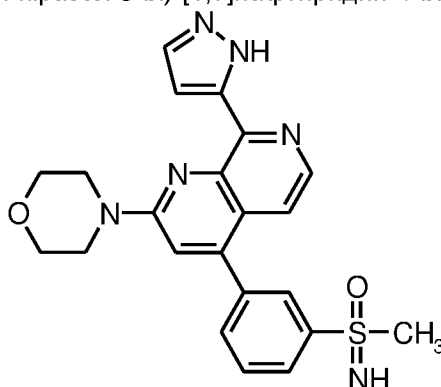


Краплю води і 1 мл (13 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 150 мг (0,37 ммоль) 4-циклопропіл-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину.

Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Трифтороцтову кислоту відганяли при зниженому тиску і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. До залишку добавляли 5 мл метанолу, що приводило до осадження твердої речовини. Останню відфільтровували і сушили. Це давало 30 мг (25 % від теорії) 4-циклопропіл-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 211-214 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 0,92-0,96 (2Н), 1,10-1,14 (2Н), 2,42-2,44 (1Н), 3,72-3,73 (4Н), 3,77-3,78 (4Н), 7,08 (1Н), 7,36 (1Н), 7,61 (1Н), 7,99-8,00 (1Н), 8,40-8,42 (1Н), 13,34 (1Н). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 322,3, R_t=2,68 хв.

Приклад 19

3-[(2-(Морфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-S-метилсульфоксимід



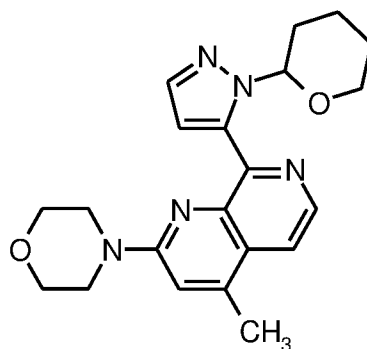
120 мг (0,24 ммоль) 3-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксиміду суспендували в 8 мл метилату натрію (33 %), і суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хв. Для виділення продукту реакції добавляли 20 мл води і суміш потім три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували. Це давало 100 мг (97 % від теорії) 3-[(2-(морфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл)феніл-S-метилсульфоксиміду у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 227-229 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d₆): δ [м.ч.] = 3,22 (3Н), 3,79-3,81 (4Н), 3,94-3,96 (4Н), 7,20 (1Н), 7,30-7,32 (1Н), 7,35-7,36 (1Н), 7,73-7,76 (3Н), 8,18-8,20 (2Н), 8,40-8,41 (1Н). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 435,3, R_t=2,63 хв.

Приклад 20

Гідрохлорид 4-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину

Стадія а:

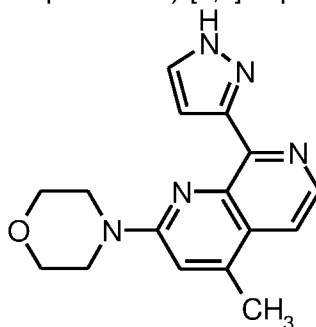
4-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргонем 91 мг (0,11 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 241 мг (0,74 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 190 мг (0,37 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 44 мг (0,74 ммоль) метилборонової кислоти в 2,5 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 2 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [силікагель 60 (40 г, 30 мкм); хлороформ/метанол (95:5, 100 мл)]. Це давало 120 мг (86 % від теорії) 4-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтого масла. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 380,3, R_t=3,23 хв.

Стадія b:

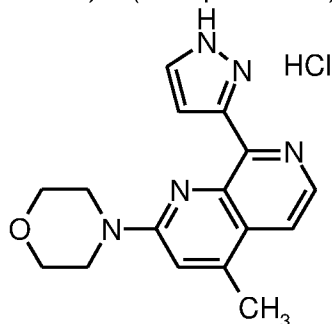
4-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



Краплю води і 2 мл (26 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 120 мг (0,32 ммоль) 4-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Трифтороцтову кислоту відганяли при зниженому тиску і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Залишок хроматографували [силікагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ (100 мл)]. Це давало 45 мг (48 % від теорії) 4-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Після короткочасного витримання на повітрі ця тверда речовина знебарвлювалася. У зв'язку з цим сполуку перетворювали на відповідний гідрохлорид. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 296,3, R_t=2,53 хв.

Стадія c:

гідрохлорид 4-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину



45 мг (0,15 ммоль) 4-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину

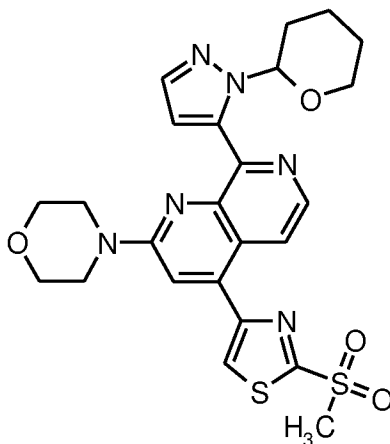
розчиняли в 4,0 мл 2-бутанолу і добавляли 58 мкл (0,46 ммоль) триметилхлорсилану. Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували і потім сушили. Це давало 45 мг (89 % від теорії) гідрохлориду 4-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої
 5 твердої речовини. Т.пл. 164-166 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО, δ м.ч.): 2,69 (3H), 3,81-3,86 (8H), 7,55 (1H), 7,82 (1H), 8,11-8,14 (2H), 8,38 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 296,3, R_t=2,51 хв.

Приклад 21

4-[2-(Метилсульфоніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

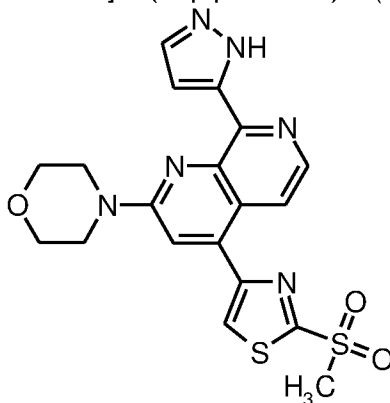
10 4-[2-(метилсульфоніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Під аргонем 16 мг (0,019 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) добавляли до суміші 100 мг (0,20 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 113 мг (0,39 ммоль) 2-(метилсульфоніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3-тіазолу в 1,4 мл діоксану і 254 мг (0,78 ммоль) карбонату цезію. Суміш перемішували при 110 °С протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином хлориду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (2х) і об'єднані органічні фази фільтрували з використанням
 15 фільтра Ватмана. Органічну фазу концентрували і сирий продукт (263 мг) використовували без додаткової очистки.

Стадія b:

4-[2-(метилсульфоніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



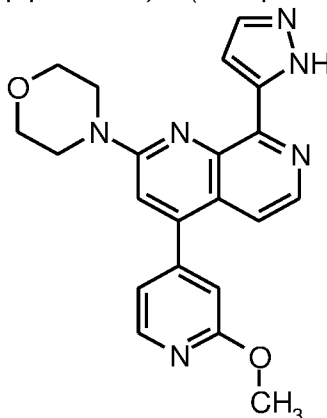
0,58 мл (1,15 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 263 мг сирого 4-[2-(метилсульфоніл)-1,3-тіазол-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 2,3 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлугували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою
 25 препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 3 мг (0,007 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 3,61 (3H), 3,82 (8H), 7,41 (1H), 7,66 (1H), 7,82 (1H), 7,95 (1H), 8,41 (1H), 8,82 (1H), 13,42 (1H).

Приклад 22

4-[2-(Морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піридин-2(1Н)-он

Стадія а:

4-(2-метоксипіридин-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



5

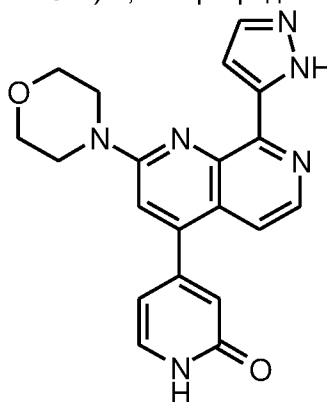
Суміш 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату (320 мг, 0,21 ммоль), (2-метоксипіридин-4-іл)боронової кислоти (94 мг, 0,62 ммоль), хлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II) (14 мг, 0,021 ммоль) і карбонату цезію (235 мг, 0,72 ммоль) в діоксані (4 мл) нагрівали в запаяній трубці в мікрохвильовій печі при 100° С протягом 30 хвилин. Добавляли конц. розчин HCl (10 мл) і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 16 годин і при 50 °С протягом ще 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через набивку целіту (1 см). Целіт промивали етилацетатом (50 мл) і метанолом (20 мл). Фільтрат сушили над Na₂SO₄, розчинник видаляли при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували у вигляді сирого продукту і використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

10

15

Стадія b:

4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піридин-2(1Н)-он



Сирий 4-(2-метоксипіридин-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин (1,882 г, чистота прибл. 10 %) добавляли до розчину концентрованої HBr в оцтовій кислоті (2 мл) і оцтової кислоти (15 мл) і перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури оточуючого середовища, добавляли дихлорметан (30 мл) і насичений водний розчин NaHCO₃ (50 мл). Шари розділяли і водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, Розчинник видаляли при зниженому тиску і сирий продукт (188 мг) очищали за допомогою ВЕРХ (кислі умови). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 1 % (1,6 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 3,80 (8H), 6,33 (1H), 6,50 (1H), 7,41-7,66 (5H), 8,36 (1H), 11,89 (1H), 13,44 (1H).

20

25

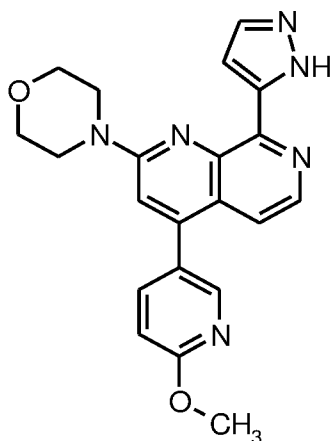
Приклад 23

5-[2-(Морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піридин-2(1Н)-он

30

Стадія а:

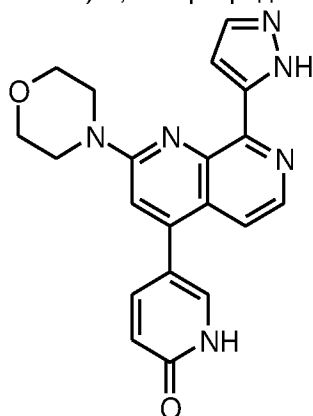
4-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Суміш 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату (605 мг, 0,39 ммоль), (6-метоксипіридин-3-іл)боронової кислоти (178 мг, 1,17 ммоль), хлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II) (27 мг, 0,039 ммоль), карбонату цезію (443 мг, 1,36 ммоль) в діоксані (4 мл) нагрівали в запаяній трубці в мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 30 хвилин. Добавляли конц. розчин HCl (10 мл) і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 16 годин і при 50 °С протягом ще 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через набивку целіту (1 см). Целіт промивали етилацетатом (50 мл) і метанолом (20 мл). Фільтрат сушили над Na₂SO₄, розчинник видаляли при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували у вигляді сирого продукту і використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

5-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піридин-2(1Н)-он



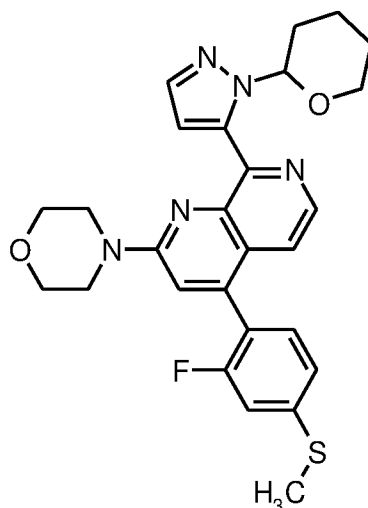
Сирий 4-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин (1,344 г, чистота прибл. 10 %) добавляли до розчину концентрованої HBr в оцтовій кислоті (2 мл) і оцтової кислоти (15 мл) і перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури оточуючого середовища, добавляли дихлорметан (30 мл) і насичений водний розчин NaHCO₃ (50 мл). Шари розділяли і водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄. Розчинник видаляли при зниженому тиску і сирий продукт (188 мг) очищали за допомогою ВЕРХ (кислі умови). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 2 % (2,3 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 3,79 (8H), 6,51 (1H), 7,40 (1H), 7,48 (1H), 7,51 (1H), 7,64-7,70 (3H), 8,36 (1H), 12,10 (1H), 13,40 (1H).

Приклад 24

4-[2-Фтор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

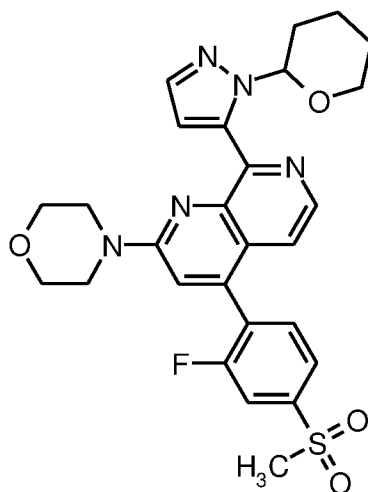
4-[2-фтор-4-(метилсульфаніл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Під аргонем 24 мг (0,029 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) добавляли до суміші 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 108 мг (0,58 ммоль) [2-фтор-4-(метилсульфаніл)феніл]боронової кислоти в 2,1 мл діоксану і 381 мг (1,17 ммоль) карбонату цезію. Суміш перемішували при 110 °С протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан/етилацетат 20-70 %) з одержанням 126 мг (0,25 ммоль) цільового продукту.

Стадія b:

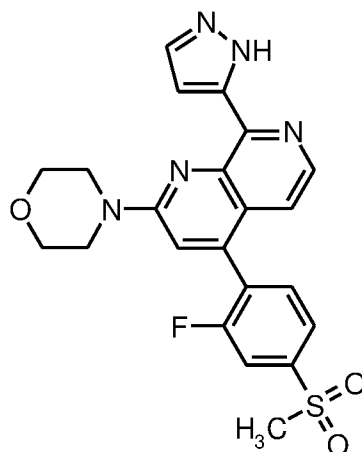
4-[2-фтор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Під аргонем 2 мг (0,006 ммоль) перрутенату тетрапропіламонію (TPAP) і 14 мг (0,127 ммоль) N-метилморфолін-N-оксиду (NMO) добавляли до розчину 64 мг (0,127 ммоль) 4-[2-фтор-4-(метилсульфаніл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 1,4 мл ДХМ і 1,4 мл ацетонітрилу при 0 °С. Суміш перемішували протягом 4 годин при 0 °С. Добавляли додаткові 14 мг (0,127 ммоль) N-метилморфолін-N-оксиду (NMO) і суміш перемішували при 0 °С протягом 7 годин і потім протягом 40 хвилин при 10 °С. На закінчення, вміст концентрували з одержанням 81 мг сирого продукту, який використовували без додаткової очистки.

Стадія c:

4-[2-фтор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



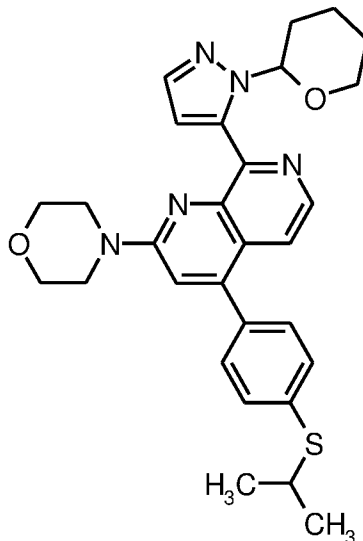
0,17 мл (0,35 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 81 мг сирого 4-[2-фтор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 0,7 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлугувували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 18 мг (0,04 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 3,40 (3H), 3,80 (8H), 7,20 (1H), 7,44 (1H), 7,70 (2H), 7,88 (1H), 8,00 (1H), 8,06 (1H), 8,33 (1H), 13,55 (1H).

Приклад 25

2-(Морфолін-4-іл)-4-{4-[S-(пропан-2-іл)сульфонімідоїл]феніл}-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

2-(морфолін-4-іл)-4-[4-(пропан-2-ілсульфаніл)феніл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

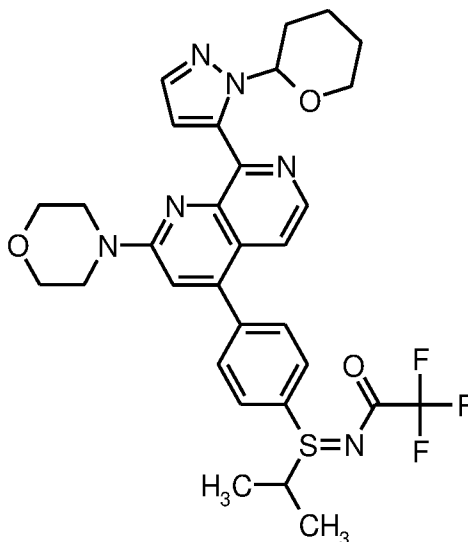


Під аргонем 16 мг (0,019 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) добавляли до суміші 100 мг (0,20 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 76 мг (0,39 ммоль) [4-(пропан-2-ілсульфаніл)феніл]боронової кислоти в 1,4 мл діоксану і 253 мг (0,78 ммоль) карбонату цезію. Суміш перемішували при 110 °С протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином хлориду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (2х) і об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана. Органічну фазу концентрували і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан/етилацетат 20-80 %) з одержанням 74 мг (0,14 ммоль) цільового продукту, що містить незначну кількість домішок, який використовували без операцій додаткової очистки.

Стадія b:

2,2,2-трифтор-N-[(4-{2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-

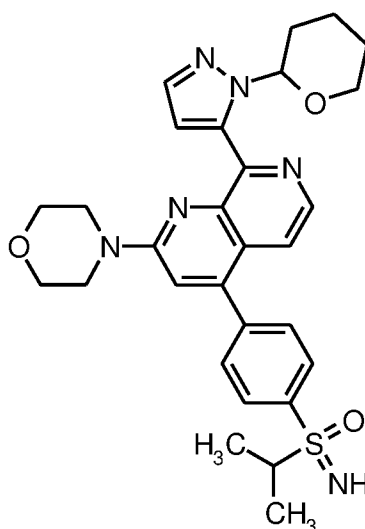
нафтиридин-4-іл}феніл)(пропан-2-іл)-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід



В атмосфері аргону розчин 39 мг (0,35 ммоль) 2,2,2-трифторацетаміду в 0,13 мл ТГФ по краплях добавляли до розчину 22 мг (0,23 ммоль) трет-бутилату натрію в 0,19 мл ТГФ таким чином, що температура суміші залишалася нижчою 10 °С. Слідом за цим до перемішуваної суміші по краплях добавляли свіжоприготовлений розчин 43 мг (0,15 ммоль) 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну в 0,19 мл ТГФ таким чином, що температура суміші залишалася нижчою 10 °С. Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин при 10 °С. На закінчення до перемішуваної суміші по краплях добавляли розчин 120 мг (0,23 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-4-[4-(пропан-2-ілсульфаніл)феніл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 0,23 мл ТГФ таким чином, що температура суміші залишалася нижчою 10 °С. Суміш перемішували протягом 80 хвилин при 10 °С і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Вміст розбавляли 0,5 мл толуолу при охолодженні і добавляли водний розчин 29 мг (0,23 ммоль) сульфату натрію в 0,9 мл води таким чином, що температура суміші залишалася нижчою 15 °С. Вміст три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали водним розчином хлориду натрію, фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат) з одержанням 28 мг цільового продукту, що містить незначну кількість домішок.

Стадія с:

4-[4-(S-ізопропілсульфонімідоіл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

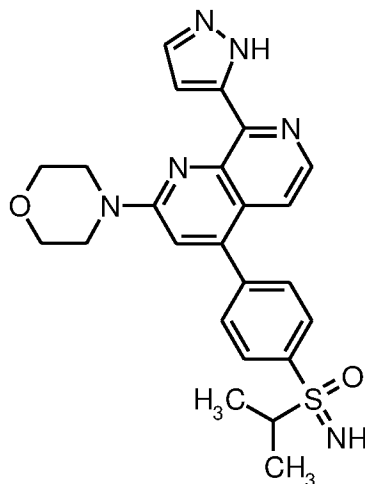


28 мг (0,035 ммоль) 2,2,2-трифтор-N-[(4-{2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}феніл)(пропан-2-іл)-λ⁴-сульфаніліден]ацетаміду розчиняли в 0,87 мл метанолу. До цього розчину добавляли 0,31 мл води. Значення рН доводили до 10,5 шляхом додавання водного розчину гідроксиду калію (25 %). Добавляли 23 мг (0,038 ммоль)

оксону® і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додавали додаткову кількість - 23 мг (0,038 ммоль) оксону®. Значення рН доводили до 10,5 шляхом додавання водного розчину гідроксиду калію (25 %). Вміст перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Значення рН доводили до 10,5 шляхом додавання водного розчину гідроксиду калію (25 %) і вміст перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Вміст фільтрували і значення рН фільтрату доводили до 6-7 шляхом додавання 1 н. водного розчину хлороводню. Суміш розбавляли водним розчином хлориду натрію і екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні фази промивали водним розчином сульфату натрію (10 %), фільтрували з використанням фільтра Ватмана, і концентрували з одержанням 21 мг сирого продукту, який використовували без додаткової очистки.

Стадія d:

2-(морфолін-4-іл)-4-{4-[S-(пропан-2-іл)сульфонімідоїл]феніл}-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



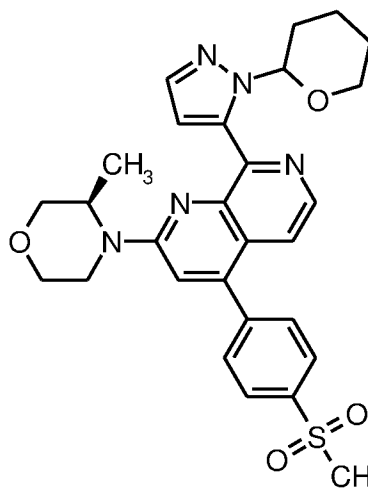
0,04 мл (0,11 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню додавали до розчину 21 мг сирого 2-(морфолін-4-іл)-4-{4-[S-(пропан-2-іл)сульфонімідоїл]феніл}-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 0,18 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлугували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 4 мг (0,01 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,22 (6H), 3,35 (1H), 3,81 (8H), 4,30 (1H), 7,36 (1H), 7,44 (1H), 7,57 (1H), 7,65 (1H), 7,82 (2H), 8,05 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Приклад 26

4-(4-Метансульфонілфеніл)-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія a:

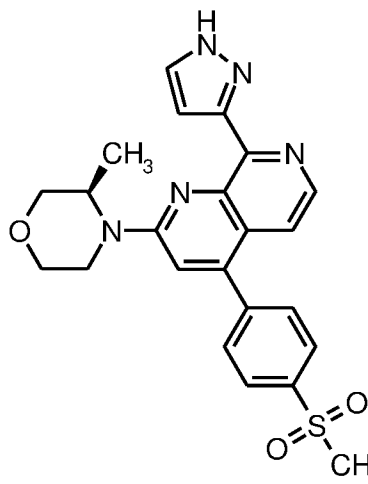
4-(4-метансульфонілфеніл)-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргонем відважували 120 мг (227 мкмоль) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 76 мг (0,38 ммоль) 4-(метансульфоніл)фенілборонової кислоти, 18 мг (22,7 мкмоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) х дихлорметану і 296 мг (0,91 ммоль) карбонату цезію і розчиняли в 1,5 мл абсолютного 1,4-діоксану. Суміш три рази дегазували і перемішували при 90 °С протягом 2 год. Спостереження за ходом реакції здійснювали за допомогою РХ/МС. Оскільки перетворення було неповним, до реакційного розчину добавляли ще 52 мг 4-(метансульфоніл)фенілборонової кислоти, 18 мг [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) х дихлорметану і 296 мг карбонату цезію і суміш перемішували при 90 °С протягом 20 год. При зниженому тиску суміш концентрували насухо. Залишок хроматографували [силікагель 60 (40 г, 50 мкм); дихлорметан/метанол від 98:2 до 95:5]. Одержували 79 мг (65 % від теорії) 4-(4-метансульфонілфеніл)-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,34 (3H), 1,48-1,74 (3H), 2,08-2,11 (2H), 2,56 (1H), 3,19 (3H), 3,34 (1H), 3,46 (1H), 3,59 (1H), 3,71-3,84 (3H), 3,94 (1H), 4,02-4,24 (2H), 4,44 (1H), 6,08 (1H), 6,98 (1H), 7,01 (1H), 7,69-7,72 (3H), 8,14 (2H), 8,40 (1H). РХ-МС (метод 1): R_t=3,46 хв.; МС (ЕРІ/ХІАТ-позит.) m/z=534,3 [M+H]⁺.

Стадія b:

4-(4-метансульфонілфеніл)-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



79 мг (0,15 ммоль) 4-(4-метансульфонілфеніл)-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину розчиняли в 5 мл метанолу, добавляли 1 мл 2 н. хлористоводневої кислоти (2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Через 1 год. РХ/МС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску видаляли метанол і залишок доводили до рН=7, використовували насичений розчин бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували п'ять разів, використовуючи в кожному випадку 10 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і

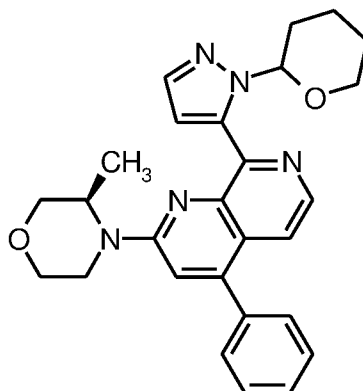
концентрували насухо при зниженому тиску. Залишок промивали два рази, використовуючи в кожному випадку 4 мл метанолу, відфільтровували і сушили. Це давало 44 мг (66 % від теорії) 4-(4-метансульфонілфеніл)-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,31 (3H), 3,33 (3H), 3,32-3,40 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,24 (1H), 4,66 (1H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,50 (1H), 7,61 (1H), 7,87 (2H), 8,13 (2H), 8,33 (1H), 13,4 (1H). РХ-МС (метод 1): $R_t=2,88$ хв.; МС (ЕРІ/ХІАТ-позит.) $m/z=450,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 27

2-((R)-3-Метилморфолін-4-іл)-4-феніл-8-(2H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

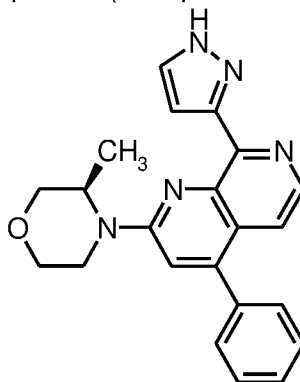
2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-4-феніл-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргонем відважували 120 мг (227 мкмоль) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 46 мг (0,38 ммоль) бензолборонової кислоти, 18 мг (0,0227 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) х дихлорметану і 296 мг (0,91 ммоль) карбонату цезію і розчиняли в 1,5 мл абсолютного 1,4-діоксану. Суміш три рази дегазували і перемішували при 90 °С протягом 1 год. Спостереження за ходом реакції здійснювали за допомогою РХ/МС. Суміш концентрували насухо при зниженому тиску. Залишок хроматографували [силікагель 60 (40 г, 50 мкм); дихлорметан/метанол від 98:2 до 95:5]. Це давало 90 мг (87 % від теорії) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-4-феніл-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] = 1,33 (3H), 1,48-1,51 (1H), 1,62-1,77 (2H), 2,07-2,10 (2H), 2,56 (1H), 3,32 (1H), 3,46 (1H), 3,58 (1H), 3,69-3,83 (2H), 3,94-3,98 (1H), 4,03-4,52 (3H), 6,05 (1H), 6,97 (1H), 7,02 (1H), 7,47-7,56 (6H), 7,71 (1H), 8,38 (1H). РХ-МС (метод 1): $R_t=3,89$ хв.; МС (ЕРІ/ХІАТ-позит.) $m/z=456,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія b:

2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-4-феніл-8-(2H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



90 мг (0,20 ммоль) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-4-феніл-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину розчиняли в 5 мл метанолу, добавляли 1 мл 2 н. хлористоводневої кислоти (2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Через 1 год. РХ/МС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску видаляли метанол і залишок доводили до $\text{pH}=7$, використовуючи насичений розчин бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували п'ять разів, використовуючи в кожному випадку 10 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували

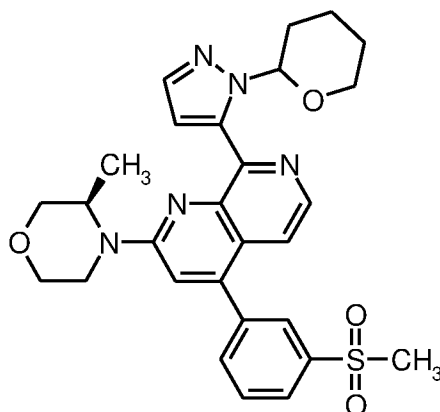
насухо при зниженому тиску. Залишок два рази хроматографували [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); дихлорметан/метанол 96:4]. Це давало 52 мг (71 % від теорії) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-4-феніл-8-(2H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді оранжевої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,46 (3H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,84-3,94 (2H), 4,04 (1H), 4,17 (1H), 4,46 (1H), 7,14 (1H), 7,32 (1H), 7,43 (1H), 7,47-7,58 (5H), 7,72 (1H), 8,38 (1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 13,6, 40,6, 48,6, 66,7, 71,1, 106,3, 113,5, 117,8, 126,9, 120,8, 129,0, 129,2, 137,2, 140,1, 140,4, 140,5, 143,0 144,7, 149,9, 156,8, PX-МС (метод 1): R_t=3,32 хв.; МС (EPI/XIAT-позит.) m/z=372,2 [M+H]⁺.

Приклад 28

4-(3-Метансульфонілфеніл)-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

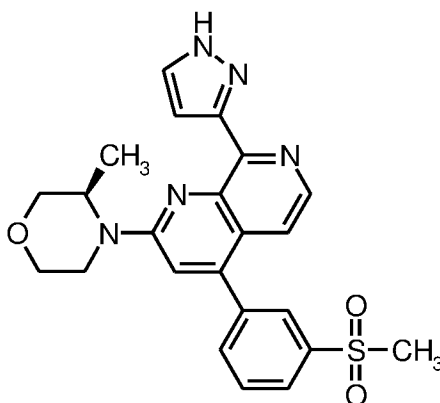
4-(3-метансульфонілфеніл)-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргонем відважували 120 мг (227 мкмоль) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 76 мг (0,38 ммоль) 3-(метансульфоніл)фенілборонової кислоти, 18 мг (22,7 мкмоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) х дихлорметану і 296 мг (0,91 ммоль) карбонату цезію і розчиняли в 1,5 мл абсолютного 1,4-діоксану. Суміш три рази дегазували і перемішували при 90 °С протягом 90 хв. Спостереження за ходом реакції здійснювали за допомогою РХ/МС. При зниженому тиску суміш концентрували насухо. Залишок хроматографували [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); дихлорметан/метанол 98:2]. Це давало 72 мг (60 % від теорії) 4-(3-метансульфонілфеніл)-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,32-1,37 (3H), 1,49-1,69 (1H), 1,69 (2H), 2,09 (2H), 2,55 (1H), 2,68 (3H), 3,27-3,39 (1H), 3,47 (1H), 3,59 (1H); 3,77 (2H), 3,94-4,48 (4H), 6,10 (1H), 6,93-6,95 (1H), 7,02-7,08 (1H), 7,20-7,25 (1H), 7,42 (1H), 7,71-7,79 (3H), 8,32-8,35 (2H). РХ-МС (метод 1): R_t=3,43 хв.; МС (EPI/XIAT-позит.) m/z=534,3 [M+H]⁺.

Стадія b:

4-(3-метансульфонілфеніл)-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



72 мг (0,13 ммоль) 4-(3-метансульфонілфеніл)-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину розчиняли в 5 мл метанолу, добавляли

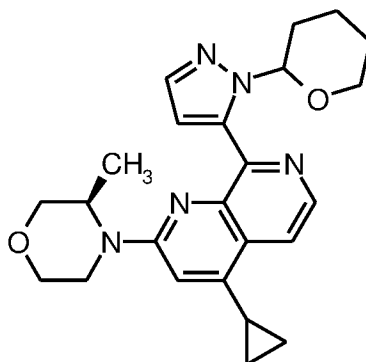
1 мл 2 н. хлористоводневої кислоти (2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Через 1 год. РХ/МС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску видаляли метанол і залишок доводили до рН=7, використовуючи насичений розчин бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували п'ять разів, використовуючи в кожному випадку 10 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо при зниженому тиску. Залишок два рази хроматографували [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); дихлорметан/метанол 96:4]. Це давало 37 мг (61 % від теорії) 4-(3-метансульфонілфеніл)-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді оранжевої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,46 (3H), 2,66 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83-3,92 (2H), 4,04-4,20 (2H), 4,39 (1H), 6,91 (1H), 7,33-7,37 (2H), 7,42 (1H), 7,73-7,80 (3H), 8,33 (2H). РХ-МС (метод 1): R_t=2,80 хв.; МС (ЕРІ/ХІАТ-позит.) m/z=450,2 [M+H]⁺.

Приклад 29

4-Циклопропіл-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]-нафтиридин

Стадія а:

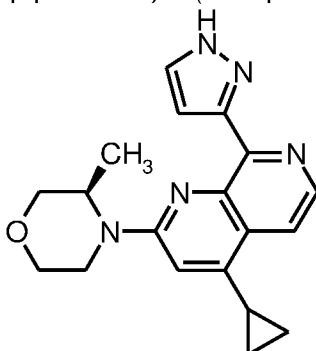
4-циклопропіл-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргеном 82 мг (0,1 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 652 мг (2,0 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 264 мг (0,5 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 86 мг (1 ммоль) 2-циклопропіл-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану в 5 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 4 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [Puri-Flash, силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 100 мг (48 % від теорії) 4-циклопропіл-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃-d₆): δ [м.ч.] = 6,9, 7,0, 12,5, 13,5, 22,8, 25,0, 30,0, 39,4, 39,7, 47,1, 47,7, 66,9, 67,0, 67,6, 71,1, 84,8, 108,8, 110,2, 116,6, 128,0, 128,1, 138,5, 138,6, 139,0, 139,1, 140,3, 141,7, 148,2, 149,6, 156,6, 156,7,

Стадія б:

4-циклопропіл-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]-нафтиридин



100 мг (0,24 ммоль) 4-циклопропіл-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину розчиняли в 5 мл метанолу і добавляли 1 мл (2 ммоль) 2 н. хлористоводневої кислоти. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Метанол відганяли при зниженому тиску і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом

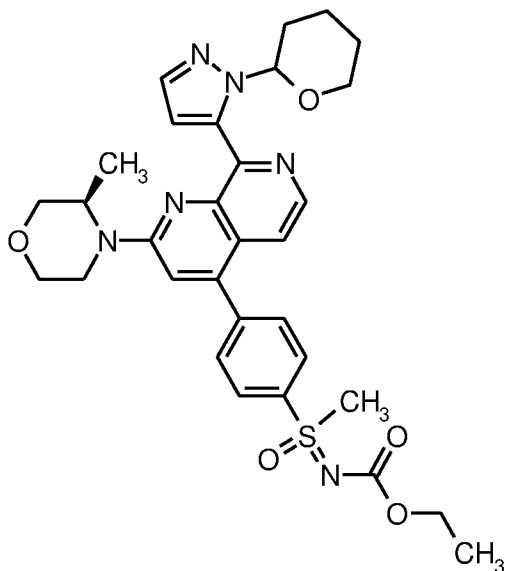
натрію і потім концентрували насухо. Залишок хроматографували [Puri-Flash, силікагель 60 (12 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 70 мг (88 % від теорії) 4-циклопропіл-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 74-76 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 0,78-0,82 (2H), 1,14-1,17 (2H), 1,38-1,40 (3H), 2,24-2,28 (1H), 3,46-3,52 (1H), 3,64-3,71 (1H), 3,80-3,96 (3H), 4,11-4,15 (1H), 4,37-4,39 (1H), 6,86 (1H), 7,26-7,26 (1H), 7,68-7,69 (1H), 7,81-7,83 (1H), 8,44-8,45 (1H).

Приклад 30

4-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-S-метилсульфоксимід

Стадія а:

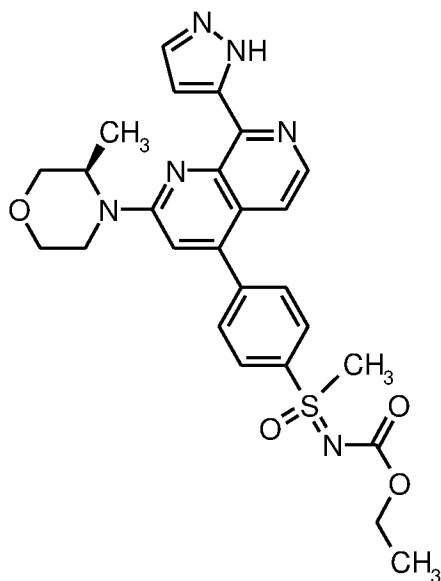
4-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксимід



Під аргонном 48 мг (0,06 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 761 мг (2,34 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 308 мг (0,58 ммоль) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифлорметансульфонату і 413 мг (1,17 ммоль) складного пінакового ефіру в 7,5 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 2 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 245 мг (69 % від теорії) 4-[(2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксиміду у вигляді жовтої піни. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 605,3, R_t=3,52 хв.

Стадія b:

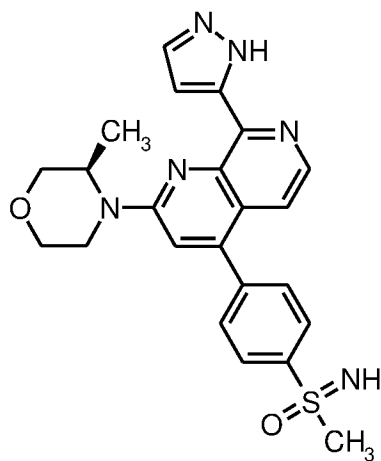
4-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-N-етоксикарбоніл-(S)-метилсульфоксимід



240 мг (0,40 ммоль) 4-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-S-метилсульфоксиміду розчиняли в 10 мл етанолу і добавляли 4 мл (8 ммоль) 2 н. хлористоводневої кислоти. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску відганяли етанол і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Це давало 200 мг (97 % від теорії) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 521,3$, $R_t=3,00$ хв.

Стадія с:

4-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-S-метилсульфоксимід



170 мг (0,33 ммоль) 4-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-S-метилсульфоксиміду суспендували в 5 мл метилату натрію (33 %), і суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хв. Для виділення продукту реакції добавляли 20 мл води і суміш потім три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували. Тверду речовину, що утворилась, розтирали з 5 мл метанолу, відфільтровували і сушили. Це давало 88 мг (57 % від теорії) 4-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-S-метилсульфоксиміду у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 233-236 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.] = 1,30-1,32 (3H), 3,17 (3H), 3,54 (1H), 3,55-3,57 (1H), 3,70-3,73 (1H), 3,81-3,84 (1H), 4,22-4,25 (1H), 4,35 (1H), 7,35-7,36 (1H), 7,42 (1H), 7,48 (1H), 7,65 (1H), 7,80-7,82 (2H), 8,12-8,14 (2H), 8,33-8,34 (1H), 13,40 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 449,3$, $R_t=2,69$ хв.

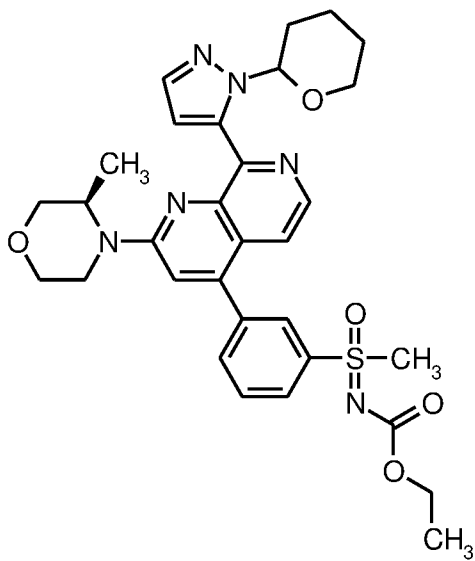
Приклад 31

3-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-S-

метилсульфоксимід

Стадія а:

3-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксимід

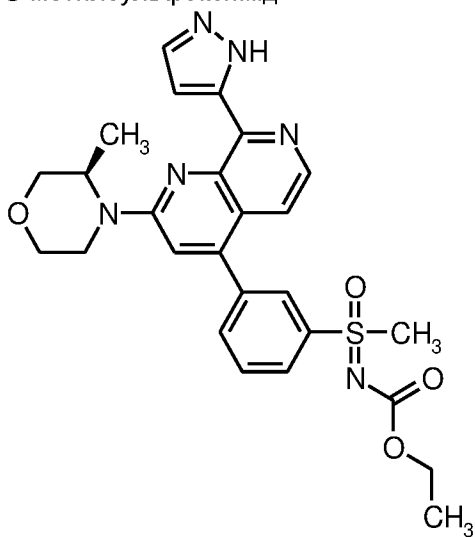


5

Під аргонном 48 мг (0,06 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 761 мг (2,34 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 308 мг (0,58 ммоль) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 413 мг (1,17 ммоль) складного піналового ефіру в 7,5 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 2 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 289 мг (82 % від теорії) 3-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксиміду у вигляді жовтого масла. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 605,3, R_t=3,56 хв.

Стадія b:

4-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксимід



20

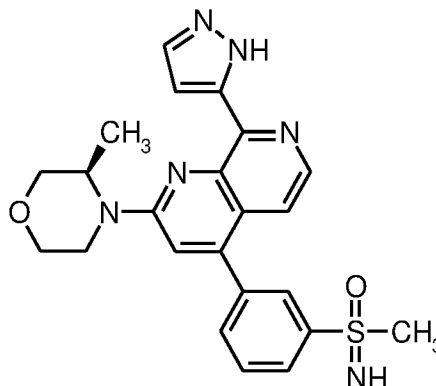
280 мг (0,46 ммоль) 3-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксиміду розчиняли в 10 мл етанолу і добавляли 4 мл (10 ммоль) 2 н. хлористоводневої кислоти. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску відганяли етанол і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Залишок

25

хроматографували [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 220 мг (91 % від теорії) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 521,3$, $R_t=3,04$ хв.

Стадія с:

- 5 3-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-S-метилсульфоксимід



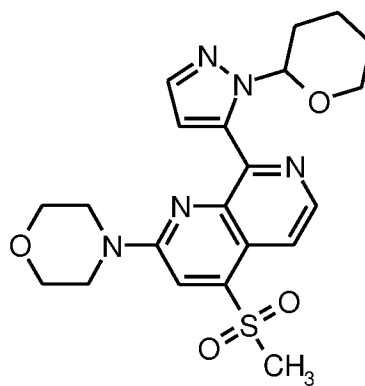
- 10 210 мг (0,40 ммоль) 4-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксиміду суспендували в 5 мл метилату натрію (33 %) і суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хв. Для виділення продукту реакції добавляли 20 мл води і суміш потім три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували. Це давало 165 мг (91 % від теорії) 3-[2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-S-метил-сульфоксиміду у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 79-81 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,30-1,32 (3H), 3,18 (3H), 3,57-3,58 (1H), 3,71-3,75 (1H), 3,82-3,85 (1H), 4,03-4,06 (1H), 4,21-4,24 (1H), 4,34 (1H), 4,67-4,68 (1H), 7,35-7,36 (1H), 7,42 (1H), 7,48 (1H), 7,65 (1H), 7,80-7,82 (2H), 8,12-8,14 (2H), 8,33-8,34 (1H), 13,40 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 449,3$, $R_t=2,69$ хв.

Приклад 32

- 20 4-Метансульфоніл-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

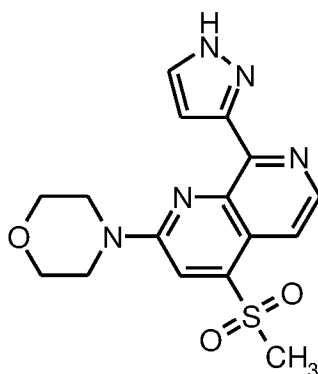
4-метансульфоніл-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



- 25 Розчин 500 мг (1,25 ммоль) 4-хлор-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину, 140 мг (1,38 ммоль) метансульфіанату натрію, 45 мг (0,13 ммоль) трифторметансульфонату міді(II) і 29 мг (0,25 ммоль) (±)-транс-1,2-діаміноциклогексану в 5 мл диметилсульфоксиду перемішували при 100 °С протягом 16 год. До реакційній суміші
30 добавляли 20 мл води. Одержану в результаті тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували. Тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії [Puri-Flash, силікагель 60 (40 г, 30 мкм), дихлорметан/метанол 1:1 (300 мл)]. Таким шляхом 4-метансульфоніл-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин одержували у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 300 мг (54 % від теорії). РХ-МС (метод
35 1): m/z : $[M+H]^+ = 444,3$, $R_t=3,24$ хв.

Стадія b:

4-метансульфоніл-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



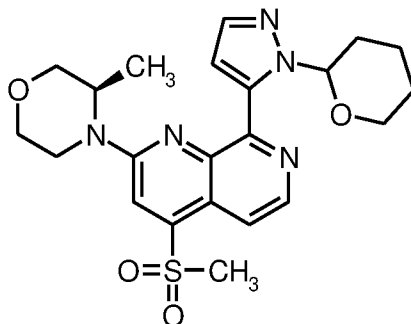
300 мг (0,67 ммоль) 4-метансульфоніл-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину розчиняли в 5 мл метанолу і добавляли 1 мл (4 ммоль) 2 н. хлористоводневої кислоти. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Метанол відганяли при зниженому тиску і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насucho. Твердий залишок розтирали з 5 мл метанолу, відфільтровували і сушили. Це давало 146 мг (60 % від теорії) 4-метансульфоніл-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]-нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 271-273 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО, δ м.ч.): 3,48 (3H), 3,80 (8H), 7,35 (1H), 7,65 (1H), 7,93 (1H), 8,14-8,16 (1H), 8,49-8,50 (1H), 13,43 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 360,2, R_t=2,78 хв.

Приклад 33

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(метилсульфоніл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

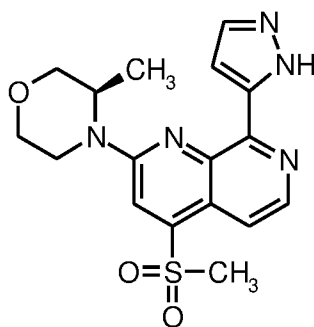
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(метилсульфоніл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



4-Хлор-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин (50 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в ДМФА (4 мл). Добавляли натрієву сіль метансульфінової кислоти (25 мг, 0,24 ммоль, 2 екв.) і DMAP (1,5 мг, 0,012 ммоль, 0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при 120 °С. Після охолодження до к.т. реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (градієнт: від 100 % гексану до 100 % EtOAc). Цільовий продукт одержували з виходом 74 % (46 мг). ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,24 (3H), 1,39-1,65 (3H), 1,89-2,03 (2H), 2,34-2,43 (1H), 3,20-3,29 (1H), 3,41-3,54 (5H), 3,58-3,73 (2H), 3,77 (1H), 3,94-4,01 (1H), 4,12 (1H), 4,45-4,56 (1H), 5,97-6,08 (1H), 6,89 (1H), 7,64 (1H), 7,84 (1H), 8,19 (1H), 8,54 (1H). РХ-МС (метод 3): m/z: [M+H]⁺ = 458, R_t=1,01 хв.

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(метилсульфоніл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



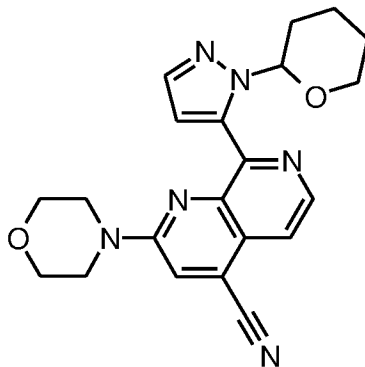
2-[(3R)-3-Метилморфолін-4-іл]-4-(метилсульфоніл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин (38 мг, 0,084 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в CH_2Cl_2 (1,5 мл) і H_2O (1 мл). Добавляли мурашину кислоту (1 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при к.т. Суміш потім гасили насич. розчином NaHCO_3 і водну фазу три рази екстрагували CH_2Cl_2 . Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Сиру суміш очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (градієнт: від 100 % hex до 100 % EtOAc до EtOAc/EtOH 8/2). Цільову сполуку одержували з виходом 85 %. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.]: 1,32 (3H), 3,36-3,46 (1H), 3,49 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,17 (1H), 4,57-4,66 (1H), 7,37 (1H), 7,63-7,66 (1H), 7,88 (1H), 8,14 (1H), 8,49 (1H), 13,46 (1H). PX-МС (метод 3): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 374$, $R_t=0,81$ хв.

Приклад 34

2-(Морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрил

Стадія а:

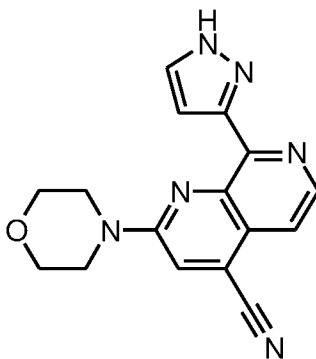
2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрил



Під аргонном 34 мг (0,029 ммоль) тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) добавляли до суспензії 500 мг (0,97 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 43 мг (0,37 ммоль) ціаніду цинку в 5 мл абсолютного диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 1 год. До суміші добавляли 30 мл розчину бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 40 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Залишок розтирали з 10 мл етилацетату, відфільтровували і потім сушили. Це давало 260 мг (68 % від теорії) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрилу у вигляді безбарвної твердої речовини. PX-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391,3$, $R_t=3,44$ хв.

Стадія b:

2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрил



Краплю води і 2 мл (26 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 100 мг (0,26 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрилу.

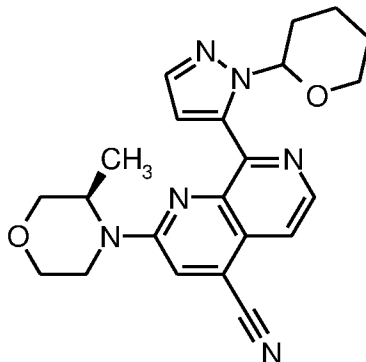
Через 16 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Трифтороцтову кислоту відганяли при зниженому тиску і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Залишок розтирали з 5 мл хлороформу, відфільтровували і потім сушили. Це давало 30 мг (38 % від теорії) 2-морфолін-4-іл-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 256-258 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 3,79 (8Н), 7,36 (1Н), 7,65-7,66 (1Н), 7,68-7,69 (1Н), 8,28 (1Н), 8,49-8,51 (1Н), 13,42 (1Н). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 306,1, R_t=2,93 хв.

Приклад 35

2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрил

Стадія а:

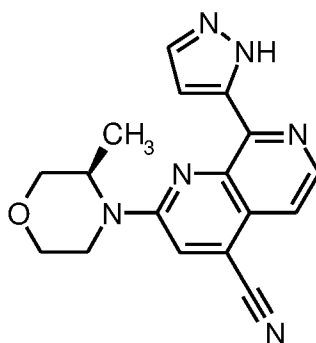
2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрил



Під аргонем 4 мг (0,004 ммоль) тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) добавляли до суспензії 60 мг (0,114 ммоль) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 14 мг (0,114 ммоль) ціаніду цинку в 2 мл абсолютного диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 15 хв. Для виділення продукту реакції до реакційної суміші добавляли суміш 25 мл води і 25 мл розчину аміаку з концентрацією 50 %. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували з відсмоктуванням і промивали 10 мл води. Тверду речовину потім сушили при зниженому тиску. 35 мг (76 % від теорії) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрилу одержували у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 405,3, R_t=3,53 хв.

Стадія б:

2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрил



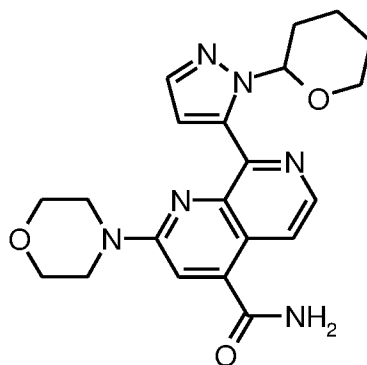
1 мл (2 ммоль) 2 н. хлористоводневої кислоти добавляли до розчину 35 мг (0,087 ммоль) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрилу в 2 мл метанолу. Розчин перемішували при 50 °С протягом 18 год. Через 18 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Метанол відганяли при зниженому тиску і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. В осад випадала тверда речовина; її відокремлювали і промивали 10 мл води. Тверду речовину потім сушили при зниженому тиску. Це давало 18 мг (58 % від теорії) 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 321,2, Rt=3,08 хв.

Приклад 36

2-Морфолін-4-іл-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамід

Стадія а:

2-морфолін-4-іл-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамід



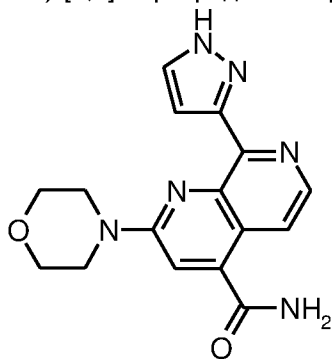
15

47 мг (0,85 ммоль) гідроксиду калію в краплі води добавляли до суспензії 300 мг (0,77 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрилу в 15 мл ізопропанолу, і суміш перемішували при 70 °С протягом 6 год. Розчинник відганяли і залишок використовували без додаткової очистки для видалення захисної групи. Це давало 2-морфолін-4-іл-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамід у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 314 мг (100 % від теорії). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 409,3, Rt=2,62 хв.

20

Стадія б:

2-морфолін-4-іл-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамід



25

Краплю води і 1 мл (13 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 95 мг (0,23 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксаміду.

Через 2 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Трифтороцтову кислоту відганяли при зниженому тиску і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували з відсмоктуванням і сушили. Продукт хроматографували [силікагель 60 (12 г, 30 мкм);

5

хлороформ/метанол (1:1, 300 мл)]. Це давало 20 мг (25 % від теорії) 2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-карбоксаміду у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 282-285 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО, δ м.ч.): 3,79 (8Н), 7,36 (1Н), 7,61 (2Н), 7,83-7,84 (1Н), 7,89 (1Н), 8,23 (1Н), 8,37-8,39 (1Н), 13,36 (1Н).

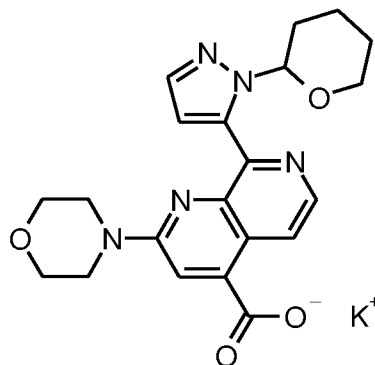
Приклад 37

10

4-Метансульфонілметил-2-морфолін-4-іл-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

калій-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилат



15

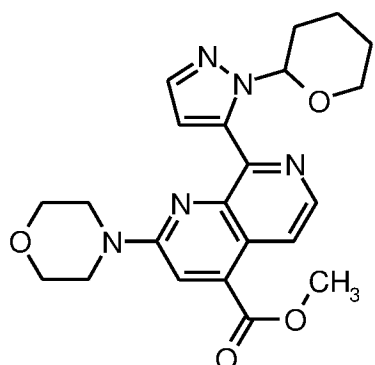
3,3 г (8,45 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбонітрилу суспендували в 33 мл 2-метоксіетанолу, добавляли 1,4 г (25,4 ммоль) гідроксиду калію в 772 мкл води і суміш перемішували при 150 °С протягом 7 год. Оскільки перетворення було ще неповним, суміш перемішували при 130 °С протягом додаткових 14 год. Для виділення продукту реакції більшу частину розчинника видаляли. Залишок розтирали з 10 мл ізопропанолу і 50 мл діетилового ефіру. Одержану в результаті жовту тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували і сушили при зниженому тиску. Це давало 2,74 г (72 % від теорії) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилату калію у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 410,3, R_t=3,03 хв.

20

25

Стадія б:

метил-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксилат

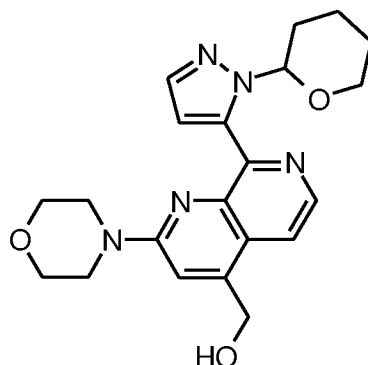


30

630 мг (1,41 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксилату калію суспендували в 10 мл тетрагідрофурану, добавляли 459 мг (1,41 ммоль) карбонату цезію і 102 мкл (1,69 ммоль) метилйодиду і суміш перемішували при 80 °С протягом 32 год. Для виділення продукту реакції більшу частину розчинника видаляли. До залишку добавляли 20 мл води, і суміш три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 30 мл хлороформу. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насуху. Це давало 405 мг (68 % від теорії) метил-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 424,4, R_t=3,50 хв.

35

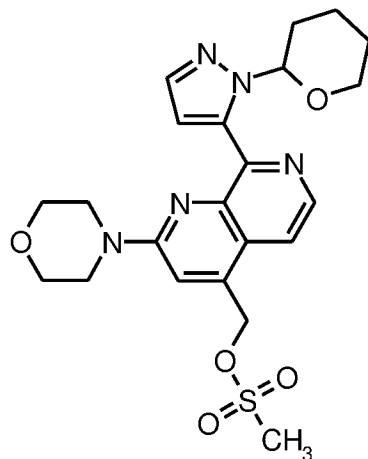
Стадія с:
 {2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}метанол



5 При 0 °С і в атмосфері аргону, 178 мг (4,68 ммоль) алюмогідриду літію добавляли до розчину 660 мг (1,56 ммоль) метил-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксилату в 16 мл абсолютного тетрагідрофурану, і суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. При охолодженні льодом до реакційної суміші добавляли 20 мл насиченого розчину хлориду амонію, і суміш потім три рази екстрагували, використовуючи в
 10 кожному випадку 30 мл хлороформу. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Це давало 570 мг (93 % від теорії) {2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}метанолу у вигляді сирого продукту. Останній складався з двох сполук. В відповідно до спектру ¹Н ЯМР цей сирий продукт містив 30 % {2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}метанолу і 70 % сполуки, що має 2 додаткові одиниці маси. Розділити дані два продукти за допомогою хроматографії не представлялося можливим, і тому їх використовували у вигляді сирого продукту на наступній стадії. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 396,3, R_t=2,95 хв.

Стадія d:

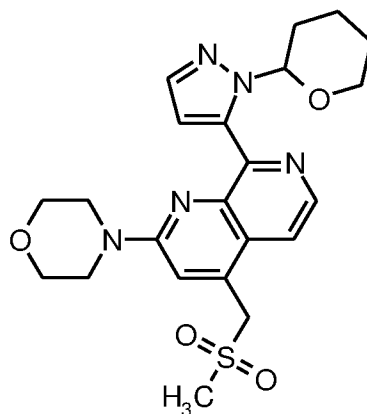
20 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-метилметансульфонат



25 Під аргонем і при 10 °С, 56 мкл (0,72 ммоль) метансульфонілхлориду по краплях добавляли до розчину 260 мг (0,66 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}метанолу і 119 мкл (0,86 ммоль) триетиламіну в 10 мл абсолютного тетрагідрофурану, і суміш перемішували при 10 °С протягом 1 год. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Це давало 311 мг (100 % від теорії) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-метилметансульфонату у вигляді коричневої твердої речовини. Цей сирий продукт використовували для наступного синтезу без додаткової очистки. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 474,3, R_t=3,24 хв.

Стадія e:

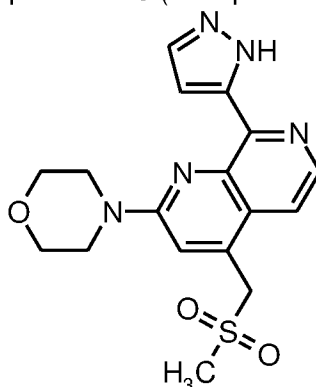
4-метансульфонілметил-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Метилсульфінат натрію добавляли невеликими порціями до розчину 311 мг (0,66 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-метилметансульфонату в 10 мл абсолютного диметилсульфоксиду, і суміш потім перемішували при 120 °С протягом 20 хв. Суміш розбавляли 10 мл води і потім три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 10 мл дихлорметану. Об'єднані органічні розчини сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували [Puri-Flash, силікагель 60 (25 г, 30 мкм); дихлорметан/метанол 95:5]. Це давало 80 мг (27 % від теорії) 4-метансульфонілметил-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 458,3$, $R_t=2,89$ хв.

Стадія f:

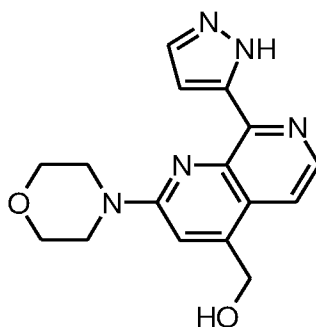
4-метансульфонілметил-2-морфолін-4-іл-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



30 мг (0,07 ммоль) 4-метансульфонілметил-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину розчиняли в 1 мл метанолу і добавляли 0,5 мл (1 ммоль) 2 н. хлористоводневої кислоти. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Метанол відганяли при зниженому тиску і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Одержану в результаті тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували і сушили при зниженому тиску. Це давало 24 мг (98 % від теорії) 4-метансульфонілметил-2-морфолін-4-іл-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 272-274 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 3,10 (3Н), 3,74-3,81 (8Н), 5,00 (2Н), 7,36 (1Н), 7,64 (2Н), 7,94 (1Н), 8,40 (3Н), 13,31 (1Н).

Приклад 38

[2-(Морфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин-4-іл]метанол



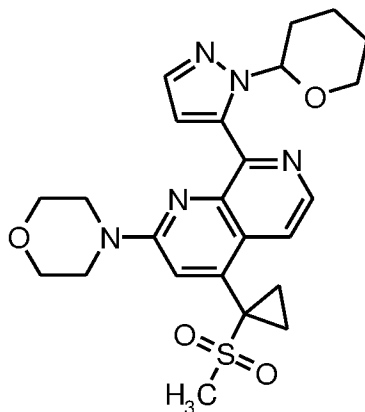
50 мг (0,126 ммоль) [2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл]метанола розчиняли в 1 мл метанола і добавляли 0,5 мл (1 ммоль) 2 н. хлористоводневої кислоти. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. 5
Метанол відганяли при зниженому тиску і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 10 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на Flashmaster [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); дихлорметан/метанол 95:5]. Це давало 20 мг (51 % від теорії) [2-(морфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]-нафтиридин-4-іл]метанола у вигляді жовтої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 3,81 (8Н), 4,95 (2Н), 7,47-7,48 (1Н), 7,68 (1Н), 7,89-7,92 (2Н), 8,35-8,36 (1Н), 13,31 (1Н). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 312,2, R_t=2,31 хв.

Приклад 39

4-(1-Метансульфонілциклопропіл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

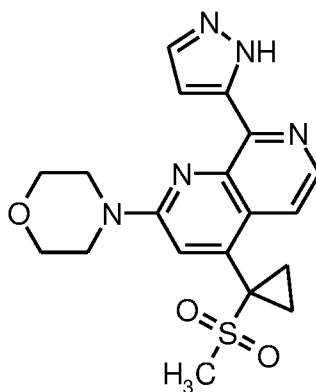
4-(1-метансульфонілциклопропіл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



330 мкл розчину гідроксиду натрію концентрацією 50 % добавляли до розчину 150 мг (0,328 ммоль) 4-метансульфонілметил-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтирину, 28 мкл (0,319 ммоль) 1,2-дибромметану і 10 мг (0,032 ммоль) броміду тетрабутиламонію в 960 мкл абсолютного тетрагідрофурану, і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Колір суспензії змінився від темно-зеленого до темно-коричневого. Добавляли ще 28 мкл (0,319 ммоль) 1,2-дибромметану, 10 мг (0,032 ммоль) броміду тетрабутиламонію і 330 мкл розчину гідроксиду натрію концентрацією 50 %, і суміш перемішували при 60 °С протягом 3 год. Суміш розбавляли 10 мл води і потім три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 10 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали два рази за допомогою колонкової хроматографії на Flashmaster [силікагель 60 (2 × 25 г, 30 мкм), дихлорметан/метанол 95:5]. Це давало 23 мг (15 % від теорії) 4-(1-метансульфонілциклопропіл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтирину у вигляді жовтої твердої речовини. Тверду речовину, яка була забруднена, використовували без додаткової очистки на наступній стадії. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 484,2, R_t=2,75 хв.

Стадія b:

4-(1-метансульфонілциклопропіл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



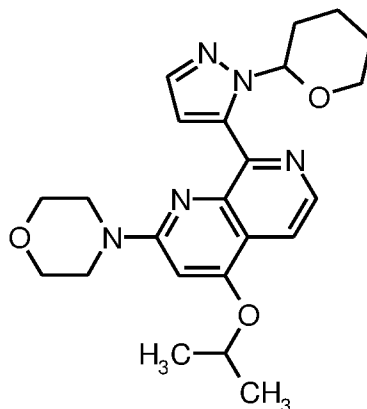
0,5 мл (1 ммоль) 2 н. хлористоводневої кислоти добавляли до розчину 23 мг (0,048 ммоль) 4-(1-метансульфонілциклопропіл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину в 1 мл метанолу. Розчин перемішували при 50 °С протягом 18 год. Через 18 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Метанол відганяли при зниженому тиску і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 10 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Це давало 18 мг (85 % від теорії) 4-(1-метансульфонілциклопропіл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(2Н-піразол-3-іл)-[1,7]-нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 220-234 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 1,39-2,09 (4Н), 3,06 (3Н), 3,79-3,80 (8Н), 7,36 (1Н), 7,61 (1Н), 7,82-7,88 (2Н), 8,39-8,41 (1Н), 13,36 (1Н). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 400,30, R_t=2,21 хв.

Приклад 40

4-ізопропокси-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

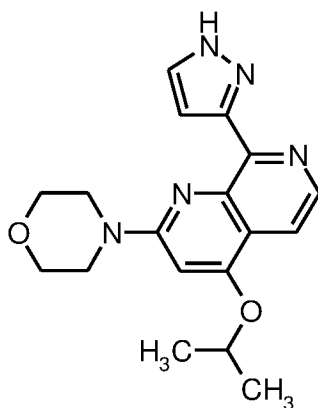
4-ізопропокси-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



44 мг (0,31 ммоль) карбонату калію добавляли до розчину 100 мг (0,26 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-олу і 45 мг (0,26 ммоль) йодпропану в 6 мл сухого ацетонітрилу (MeCN). Суспензію перемішували при 85 °С протягом 7 год. Спостереження за ходом реакції здійснювали за допомогою РХМС. Розчинник видаляли і залишок, який залишався, хроматографували [сілікагель 60 (12 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 90 мг (81 % від теорії) 4-ізопропокси-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтого масла. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 424,3, R_t=3,66 хв.

Стадія б:

4-ізопропокси-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



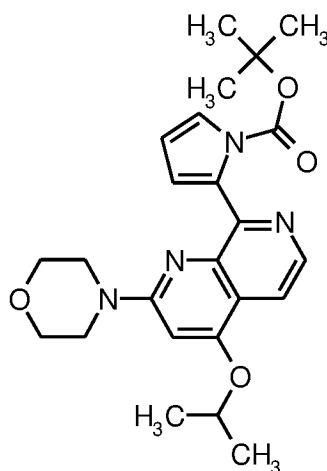
Краплю води і 1 мл (13 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 80 мг (0,19 ммоль) 4-ізопропокси-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину. Через 10 хв. РХМС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску видаляли трифтороцтову кислоту і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Залишок хроматографували [силікагель 60 (12 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 40 мг (59 % від теорії) 4-ізопропокси-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої піни. Т.пл. 73-74 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,48 (6H), 3,64-3,67 (4H), 3,89-3,92 (4H), 4,75-4,78 (1H), 6,37 (1H), 7,23 (1H), 7,67 (1H), 7,71 (1H), 8,38 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 340,3, R_t=2,95 хв.

Приклад 41

2-(Морфолін-4-іл)-4-(пропан-2-ілокси)-8-(1H-пірол-2-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

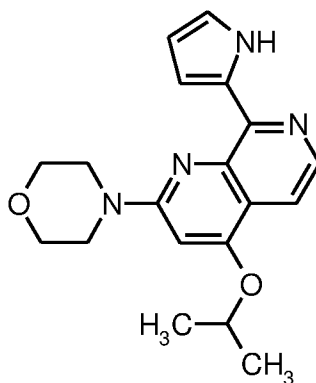
трет-бутил-2-[2-(морфолін-4-іл)-4-(пропан-2-ілокси)-1,7-нафтиридин-8-іл]-1H-пірол-1-карбоксилат



Під аргонем 20 мг (0,024 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладію(II) добавляли до суміші 75 мг (0,24 ммоль) 8-хлор-2-(морфолін-4-іл)-4-(пропан-2-ілокси)-1,7-нафтиридину і 57 мг (0,27 ммоль) [1-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-пірол-2-іл]боронової кислоти в 2 мл ацетонітрилу і 2 мл 2М водного розчину карбонату калію. Суміш перемішували в мікрохвильовій печі при 130 °С протягом 10 хвилин. Після охолодження добавляли ДХМ і суміш фільтрували з використанням фільтра Ватмана. Органічну фазу концентрували і залишок очищали за допомогою ВЕРХ розділення (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 35 мг (0,08 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 0,92 (9H), 1,37 (6H), 3,52 (4H), 3,63 (4H), 5,05 (1H), 6,29 (1H), 6,39 (1H), 6,76 (1H), 7,37 (1H), 7,63 (1H), 8,20 (1H).

Стадія b:

2-(морфолін-4-іл)-4-(пропан-2-ілокси)-8-(1H-пірол-2-іл)-1,7-нафтиридин



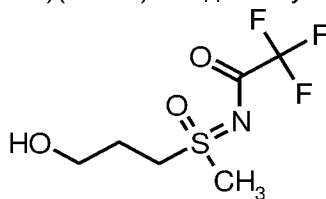
7 мкл (0,096 ммоль) ТФО добавляли до розчину 9 мг (0,020 ммоль) трет-бутил-2-[2-(морфолін-4-іл)-4-(пропан-2-ілокси)-1,7-нафтиридин-8-іл]-1Н-пірол-1-карбоксилату в 2 мл ДХМ і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 150 хвилин. Добавляли додаткові 7 мкл (0,096 ммоль) ТФО і реакційну суміш перемішували протягом 8 годин. Суміш підлюговували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням 9 мг (0,027 ммоль) цільового продукту. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,50 (6Н), 3,70 (4Н), 3,96 (4Н), 4,80 (1Н), 6,41 (2Н), 7,03 (1Н), 7,48 (1Н), 7,61 (1Н), 8,31 (1Н), 11,53 (1Н).

Приклад 42

4-[3-(S-метилсульфонімідоїл)пропокси]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

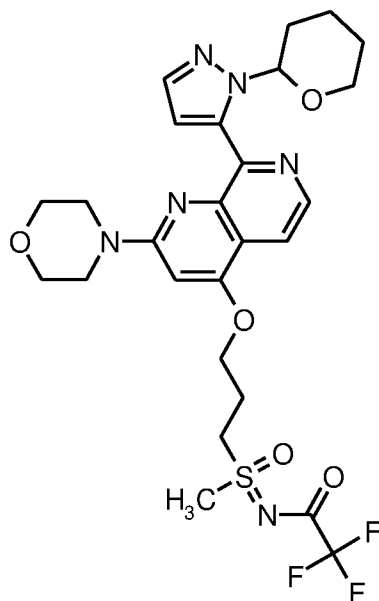
2,2,2-трифтор-N-[(3-гідроксипропіл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]-ацетамід



Суміш 1,00 г (2,83 ммоль) N-[[3-[(бензилокси)метокси]пропіл](метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетаміду і 0,75 г паладію на вугіллі (10 %) в 100 мл етанолу перемішували в атмосфері водню протягом 90 хвилин при 80 °С. Добавляли 0,50 г паладію на вугіллі (10 %) і суміш перемішували протягом додаткових 3 годин в атмосфері водню при 80 °С. Після охолодження реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували з одержанням 0,61 г цільового продукту, який використовували без додаткової очистки. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 2,18 (2Н), 3,41 (3Н), 3,61 (1Н), 3,72 (1Н), 3,86 (2Н).

Стадія b:

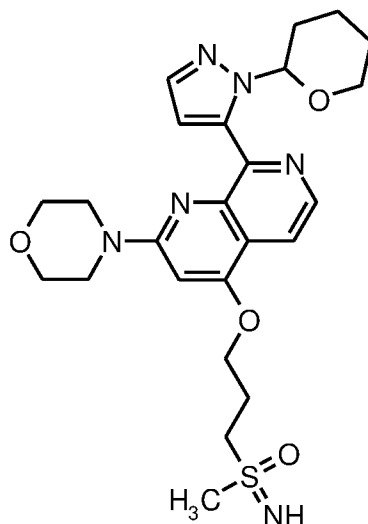
2,2,2-трифтор-N-{метил[3-({2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)пропіл]оксидо-λ⁶-сульфаніліден}ацетамід



Розчин 26 мкл (0,13 ммоль) діізопропілу азодикарбоксилату в 0,1 мл ТГФ по краплях добавляли до суміші 50 мг (0,13 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-олу, 28 мг сирого 2,2,2-трифтор-N-[(3-гідроксипропіл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]ацетаміду і 34 мг (0,13 ммоль) трифенілфосфіну в 0,5 мл ТГФ і вміст перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Добавляли 94 мг (0,36 ммоль) трифенілфосфіну і 71 мкл (0,36 ммоль) діізопропілу азодикарбоксилату і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. На закінчення добавляли 34 мг (0,13 ммоль) трифенілфосфіну і 26 мкл (0,13 ммоль) діізопропілу азодикарбоксилату і суміш перемішували протягом 6 годин, після чого її концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від ДХМ до ДХМ/етанол 15 %) з одержанням 34 мг продукту з чистотою приблизно 70 %.

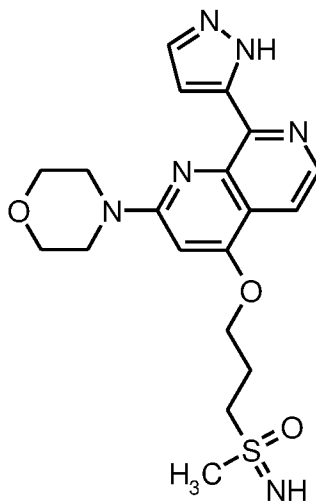
Стадія с:

4-[3-(S-метилсульфонімідоїл)пропокси]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



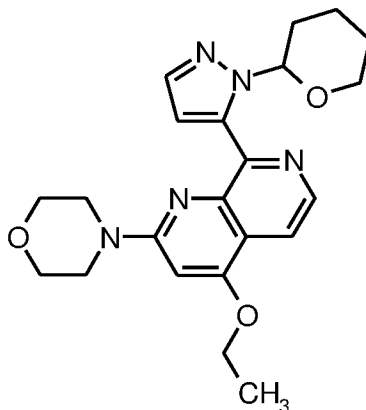
39 мг (0,29 ммоль) карбонату калію добавляли до розчину 34 мг 2,2,2-трифтор-N-{метил[3-({2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл)окси]пропіл}оксидо- λ^6 -сульфаніліден}ацетаміду (чистота приблизно 70 %) в 1,2 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Добавляли водний розчин хлориду натрію і суміш екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням 27 мг цільового продукту з чистотою приблизно 66 %.

Стадія d:
4-[3-(S-метилсульфонімідоїл)пропокси]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



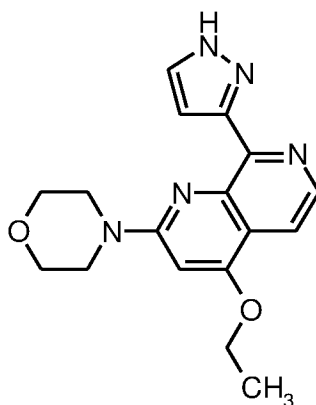
5 0,06 мл (0,12 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 27 мг 4-[3-(S-метилсульфонімідоїл)пропокси]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину (чистота приблизно 66 %) в 0,25 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлюговували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані
10 органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 3 мг (0,007 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 2,32 (2H), 2,99 (3H), 3,31 (2H), 3,75 (4H), 3,80 (4H), 4,41 (2H), 6,90 (1H), 7,38 (1H), 7,62 (1H), 7,81 (1H), 8,35 (1H), 13,37 (1H).

15 Приклад 43
4-Етоксид-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин
Стадія а:
4-етоксид-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



20 44 мг (0,31 ммоль) карбонату калію добавляли до розчину 100 мг (0,26 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-олу і 21 мкл (0,26 ммоль) йодетану в 6 мл сухого ацетонітрилу (MeCN). Суспензію перемішували при 85 °С протягом 2 год. Спостереження за ходом реакції здійснювали за допомогою РХМС. Розчинник видаляли і залишок, який залишався, піддавали подальшій реакції без очистки. РХ-МС (метод 1): m/z:
25 [M+H]⁺ = 410,3, R_t=3,53 хв.

Стадія b:
4-етоксид-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



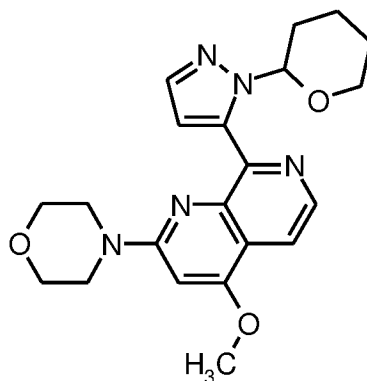
Одну краплю води і 1 мл (13 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 107 мг (0,26 ммоль) 4-етокси-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску видаляли трифтороцтову кислоту і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. До залишку добавляли 5 мл метанолу. Одержану в результаті тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували і потім сушили. Це давало 25 мг (29 % від теорії) 4-етокси-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 173-175 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,57-1,61 (3Н), 3,70-3,72 (4Н), 3,92-3,95 (4Н), 4,22-4,27 (2Н), 6,41 (1Н), 7,25 (2Н), 7,70 (1Н), 7,75 (1Н), 8,42 (1Н). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 326,3, R_t=2,81 хв.

Приклад 44

4-Метокси-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

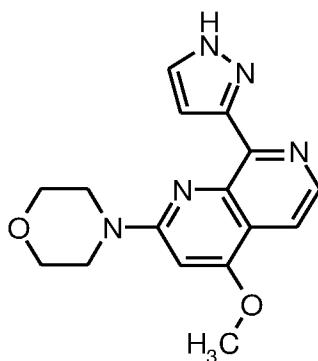
4-метокси-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



44 мг (0,31 ммоль) карбонату калію добавляли до розчину 100 мг (0,26 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-олу і 32 мкл (0,26 ммоль) метилйодиду в 6 мл сухого ацетонітрилу. Суспензію перемішували при 85 °С протягом 2 год. Спостереження за ходом реакції здійснювали за допомогою РХМС. Розчинник видаляли і залишок, який залишався, піддавали подальшій реакції без очистки. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 396,3, R_t=3,33 хв.

Стадія б:

4-метокси-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



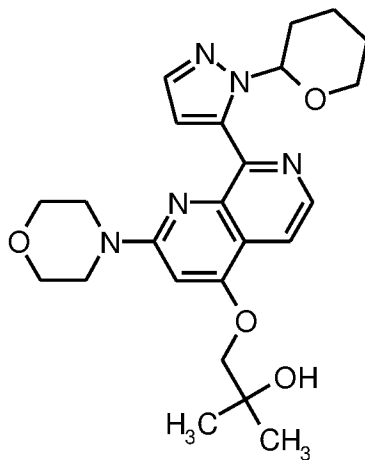
Краплю води і 1 мл (13 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 103 мг (0,26 ммоль) 4-метокси-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину. Через 10 хв. РХМС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску видаляли трифтороцтову кислоту і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Залишок розтирали з 5 мл метанолу. Одержану в результаті тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували і потім сушили. Це давало 30 мг (35 % від теорії) 4-метокси-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 234-235 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 3,67-3,69 (4Н), 3,91-3,93 (4Н), 4,01 (3Н), 6,36 (1Н), 7,25 (1Н), 7,68 (2Н), 8,40 (1Н). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 312,3, R_t=2,60 хв.

Приклад 45

2-Метил-1-{{2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси}пропан-2-ол

Стадія а:

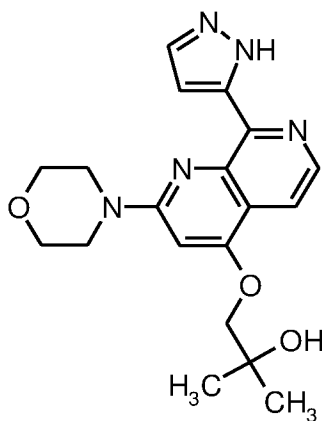
2-метил-1-{{2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}окси}пропан-2-ол



87 мг (0,63 ммоль) карбонату калію добавляли до суміші 60 мг (0,16 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-олу і 102 мг (0,94 ммоль) 1-хлор-2-метилпропан-2-олу в 5,0 мл етанолу і 0,5 мл води і суміш перемішували при 70 °С протягом 20 годин. Добавляли 51 мг (0,47 ммоль) 1-хлор-2-метилпропан-2-олу і 44 мг (0,32 ммоль) карбонату калію і суміш перемішували протягом додаткових 24 годин при 70 °С. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 17 мг (0,04 ммоль) цільового продукту.

Стадія б:

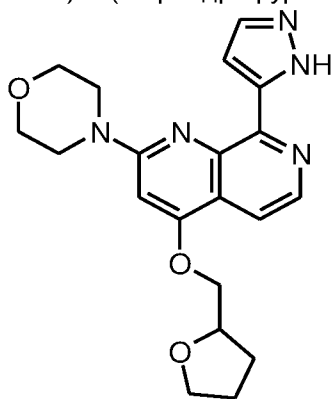
2-метил-1-{{2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси}пропан-2-ол



0,04 мл (0,08 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 16 мг 2-метил-1-((2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл)окси)пропан-2-олу в 0,2 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлюговували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням 5 мг (0,01 ммоль) цільового продукту. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,50 (6H), 3,72 (4H), 3,95 (4H), 4,02 (2H), 6,45 (1H), 7,28 (1H), 7,72 (1H), 7,73 (1H), 8,44 (1H).

Приклад 46

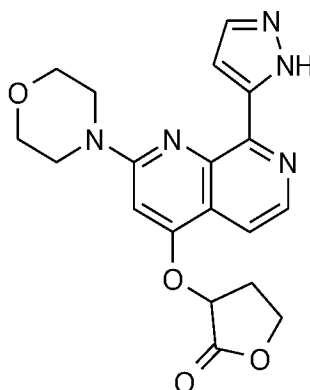
2-(Морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-4-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-1,7-нафтиридин



Суміш 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-олу (259 мг, 0,43 ммоль), 2-(бромметил)тетрагідрофурану (126 мг, 0,68 ммоль) і карбонату цезію (181 мг, 0,56 ммоль) в ДМФА (1,63 мл) нагрівали в запаяній трубці в мікрохвильовій печі при 100 °С протягом однієї години. Реакційній суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища, добавляли концентрований водний розчин HCl (0,49 мл) і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом двох годин. Розчинник упарювали при зниженому тиску, залишок переносили в дихлорметан (10 мл) і воду (10 мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою ВЕРХ (кислі умови). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 4 % (7 мг). ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO): δ [м.ч.] = 1,75-2,15 (4H), 3,73-3,88 (10H), 4,25-4,36 (3H), 6,94 (1H), 7,39 (1H), 7,70 (1H), 7,75 (1H), 8,36 (1H), 13,52 (1H).

Приклад 47

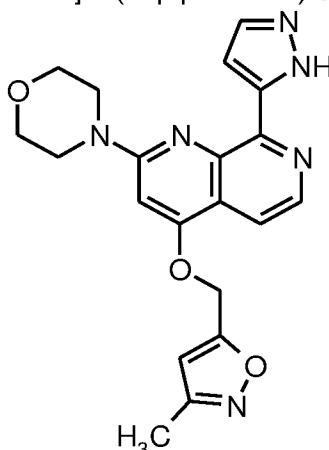
3-[[2-(Морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]окси]дигідрофуран-2(3H)-он



Суміш 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-олу (242 мг, 0,40 ммоль), 3-бромдигідрофуран-2(3Н)-ону (99 мг, 0,60 ммоль) і карбонату цезію (169 мг, 0,52 ммоль) в ДМФА (2 мл) нагрівали в запаяній трубці в мікрохвильовій печі при 100 °С протягом однієї години. Реакційній суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища, добавляли концентрований водний розчин HCl (0,49 мл) і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом двох годин. Розчинник упарювали при зниженому тиску, залишок переносили в дихлорметан (10 мл) і воду (10 мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою ВЕРХ (кислі умови). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 4 % (7 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 2,91-2,95 (1H), 3,67-3,80 (9H), 4,36 (1H), 4,55 (1H), 5,80 (1H), 7,08 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,70 (1H), 8,34 (1H), 13,33 (1H).

Приклад 48

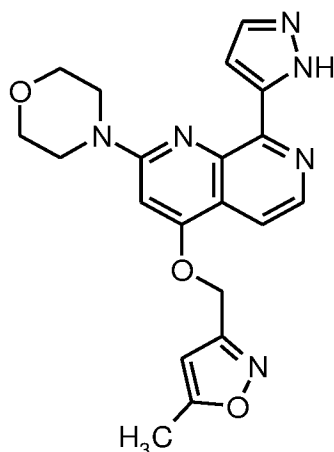
4-[(3-Метил-1,2-оксазол-5-іл)метокси]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Суміш 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-олу (283 мг, 0,47 ммоль), 5-(бромметил)-3-метил-1,2-оксазолу (123 мг, 0,70 ммоль) і карбонату цезію (197 мг, 0,61 ммоль) в ДМФА (1,78 мл) нагрівали в запаяній трубці в мікрохвильовій печі при 100 °С протягом однієї години. Реакційній суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища, добавляли концентрований водний розчин HCl (0,7 мл) і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом двох годин. Розчинник упарювали при зниженому тиску, залишок переносили в дихлорметан (10 мл) і воду (10 мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою ВЕРХ (кислі умови). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 3 % (6 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 2,27 (3H), 3,76 (8H), 5,57 (2H), 6,65 (1H), 7,06 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,69 (1H), 8,32 (1H), 13,35 (1H).

Приклад 49

4-[(5-Метил-1,2-оксазол-3-іл)метокси]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



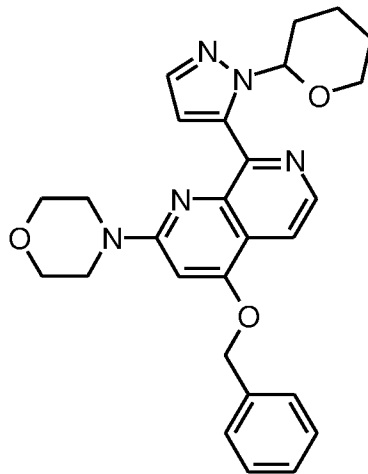
Суміш 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-олу (264 мг, 0,35 ммоль), 3-(бромметил)-5-метил-1,2-оксазолу (91 мг, 0,51 ммоль) і карбонату цезію (147 мг, 0,45 ммоль) в ДМФА (1,32 мл) нагрівали в запаяній трубці в мікрохвильовій печі при 100 °С протягом однієї години. Реакційній суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища, добавляли концентрований водний розчин HCl (0,51 мл) і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом двох годин. Розчинник упарювали при зниженому тиску, залишок переносили в дихлорметан (10 мл) і воду (10 мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою ВЕРХ (кислі умови). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 10 мг. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 2,46 (3H), 3,77 (8H), 5,49 (2H), 6,52 (1H), 7,09 (1H), 7,39 (1H), 7,62 (1H), 7,72 (1H), 8,34 (1H), 13,38 (1H).

Приклад 50

4-Бензилокси-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

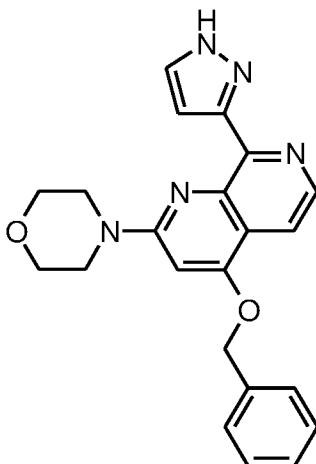
4-бензилокси-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



44 мг (0,31 ммоль) карбонату калію добавляли до розчину 100 мг (0,26 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-олу, 31 мкл (0,26 ммоль) бензилброміду і 4 мг (0,024 ммоль) йодиду калію в 6 мл сухого ацетонітрилу (MeCN). Суспензію перемішували при 85 °С протягом 2 год. Спостереження за ходом реакції здійснювали за допомогою РХМС. Розчинник видаляли і залишок, який залишався, хроматографували [сілікагель 60 (12 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 90 мг (73 % від теорії) 4-бензилокси-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтого масла. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 472,3, R_t=3,86 хв.

Стадія б:

4-бензилокси-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



Краплю води і 1 мл (13 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 90 мг (0,19 ммоль) 4-бензилокси-2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину.

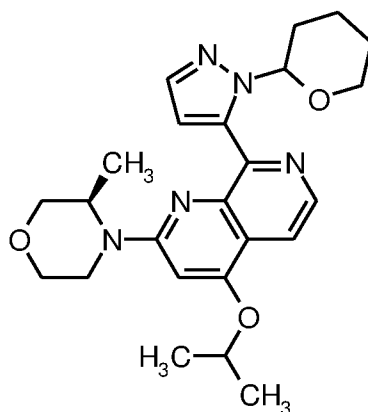
Через 10 хв. РХМС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску видаляли трифтороцтову кислоту і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. До залишку добавляли 5 мл метанолу. Одержану в результаті тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували і потім сушили. Це давало 40 мг (54 % від теорії) 4-бензилокси-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 217-219 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 3,69-3,71 (t, 4Н), 3,92-3,94 (t, 4Н), 5,29 (s, 2Н), 6,52 (s, 1Н), 7,41-7,51 (m, 6Н), 7,70 (d, 1Н), 7,79 (d, 1Н), 8,42 (d, 1Н). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 388,3, R_t=3,23 хв.

Приклад 51

4-Ізопропокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

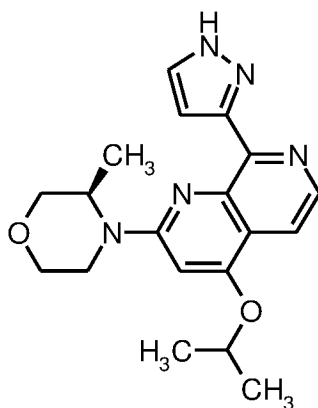
4-ізопропокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



84 мг (0,61 ммоль) карбонату калію добавляли до розчину 200 мг (0,51 ммоль) 2-[(R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-олу і 101 мкл (1,01 ммоль) йодпропану в 4 мл сухого ацетонітрилу. Суспензію перемішували при 85 °С протягом 3 год. Спостереження за ходом реакції здійснювали за допомогою РХМС. Розчинник видаляли і залишок, який залишався, хроматографували [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 60 мг (27 % від теорії) 4-ізопропокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтого масла. РХМС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 438,4, R_t=3,73 хв.

Стадія b:

4-ізопропокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



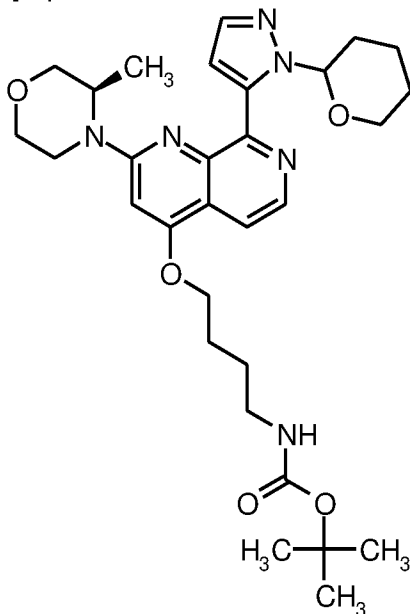
80 мг (0,18 ммоль) 4-ізопропокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину розчиняли в 2 мл метанолу і добавляли 2 мл (4 ммоль) 2 н. хлористоводневої кислоти. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску відганяли етанол і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Залишок хроматографували [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 45 мг (70 % від теорії) 4-ізопропокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 75-77 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,38-1,41 (3H), 1,47-1,49 (6H), 3,44-3,51 (1H), 3,65-3,72 (1H), 3,81-3,91 (3H), 4,01-4,15 (1H), 4,30-4,33 (1H), 4,74-4,79 (1H), 6,37 (1H), 7,22 (1H), 7,67-7,68 (1H), 7,70-7,72 (1H), 8,36-8,37 (1H). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 354,4, R_t=2,92 хв.

Приклад 52

Трет-бутил[4-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)бутил]карбамат

Стадія а:

трет-бутил[4-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)бутил]карбамат

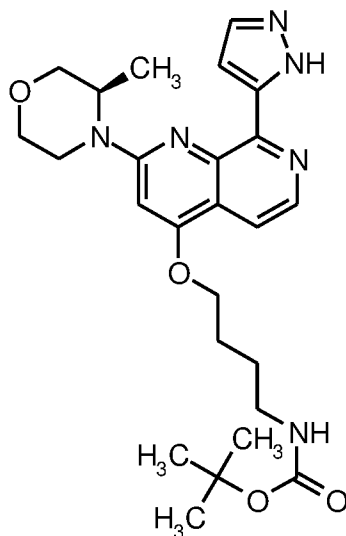


2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-ол (0,41 г, 1,0 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в ДМФА (12 мл). До суміші добавляли 4-(Вос-аміно)бутилбромід (0,53 г, 2,1 ммоль, 2 екв.) і K₂CO₃ (0,72 г, 5,2 ммоль, 5 екв.). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 годин. Суспензію розбавляли EtOAc і фільтрували. Органічну фазу концентрували при зниженому тиску і сиру речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від Hex/EtOAc 9/1 до 100 % EtOAc). Цільовий продукт одержували з виходом 87 % (0,52 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.]: 1,14-1,24 (3H), 1,38 (9H), 1,41-1,69 (5H), 1,80-1,90 (2H), 1,99 (2H), 2,30-2,42 (1H), 3,03 (2H), 3,10-3,29 (2H), 3,40-3,52

(1H), 3,73 (3H), 3,91-3,99 (1H), 4,12 (1H), 4,27 (2H), 4,45-4,58 (1H), 6,01-6,13 (1H), 6,75 (1H), 6,84-6,95 (2H), 7,60 (1H), 7,75 (1H), 8,35 (1H). PX-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 567$, $R_t=1,31$ хв.

Стадія b:

5 трет-бутил[4-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)бутил]карбамат



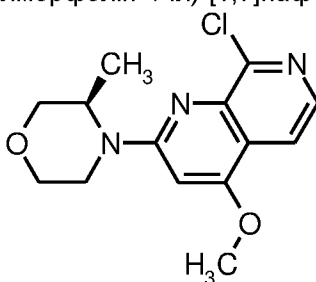
Трет-бутил[4-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)бутил]карбамат (20 мг, 0,035 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в CH_2Cl_2 (0,5 мл) і воді (0,5 мл). Добавляли оцтову кислоту (0,12 мл, 1,8 ммоль, 50 екв.). Через 2 години
10 добавляли мурашину кислоту (0,10 мл, 2,6 ммоль, 75 екв.) і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання насич. розчину $NaHCO_3$ і водну фазу екстрагували 3 рази CH_2Cl_2 . Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Сирю суміш очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (градієнт від 1/1 Hex/EtOAc до 100 % EtOAc до 9/1 EtOAc/MeOH). Цільовий
15 продукт одержували з виходом 68 % (12 мг). ^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.]: 1,20-1,30 (4H), 1,37 (9H), 1,57-1,67 (2H), 1,80-1,89 (2H), 3,03 (2H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,15 (1H), 4,27 (2H), 4,56-4,65 (1H), 6,81 (1H), 6,89 (1H), 7,37 (1H), 7,60 (1H), 7,71 (1H), 8,32 (1H), 13,37 (1H). PX-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 483$, $R_t=0,98$ хв.

Приклад 53

20 4-Метокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

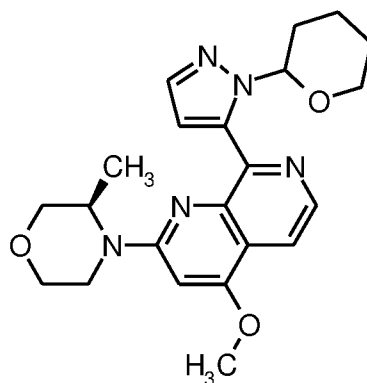
8-хлор-4-метокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин



320 мг (2,32 ммоль) карбонату калію добавляли до розчину 540 мг (1,93 ммоль) 8-хлор-2-
25 ((R)-3-метилморфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридин-4-олу і 144 мкл (2,32 ммоль) йодметану в 10 мл ацетонітрилу. Суспензію перемішували при 80 °С протягом 5 год. Для виділення продукту реакції до суміші добавляли 20 мл води. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 30 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насуху. Сирий продукт розділяли за допомогою колонкової хроматографії [Puri-Flash, силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (200 мл)]. Це давало 270 мг (48 %) 8-хлор-4-метокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтого масла. PXМС (метод
30 1): m/z : $[M+H]^+ = 294,3$, $R_t=3,43$ хв.

Стадія b:

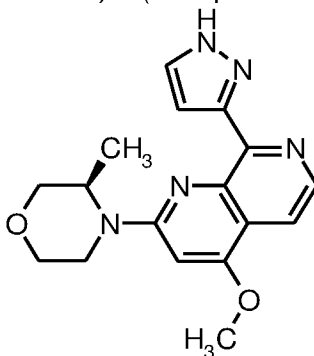
35 4-метокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргонном 145 мг (0,18 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) і 1,15 г (3,54 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 260 мг (0,89 ммоль) 8-хлор-4-метокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-[1,7]нафтиридину і 369 мг (1,33 ммоль) 1-(тетрагідропіран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу в 12 мл абсолютного 1,4-діоксану. Реакційну суміш перемішували при 95 °С протягом 6 год. Коричневий реакційний розчин очищали за допомогою колонкової хроматографії [сілікагель 60 (30 г); етилацетат (200 мл)]. Таким шляхом виділяли 360 мг (99 % від теорії) 4-метокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 410,3, R_t=3,46 хв.

Стадія с:

4-метокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



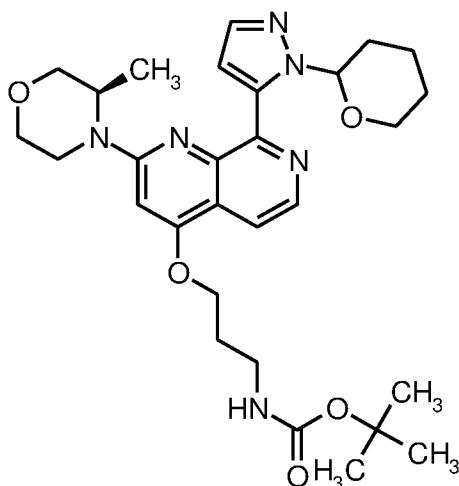
360 мг (0,88 ммоль) 4-ізопропокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину розчиняли в 10 мл метанолу і добавляли 2 мл (4 ммоль) 2 н. хлористоводневої кислоти. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Метанол відганяли при зниженому тиску і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. До залишку добавляли 5 мл етилацетату. Одержану в результаті тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували і сушили. Це давало 120 мг (42 % від теорії) 4-метокси-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину і 100 мг (35 % від теорії) злегка забрудненого продукту у вигляді бежевої твердої речовини. Т.пл. 193-195 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 1,27-1,29 (3H), 3,31-3,32 (1H), 3,56-3,57 (1H), 3,70-3,73 (1H), 3,82-3,85 (1H), 3,85-4,06 (1H), 4,04 (3H), 4,15-4,17 (1H), 4,61-4,63 (1H), 6,82 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,70-7,71 (1H), 8,32-8,33 (1H), 13,36 (1H).

Приклад 54

Трет-бутил[3-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)пропіл]карбамат

Стадія а:

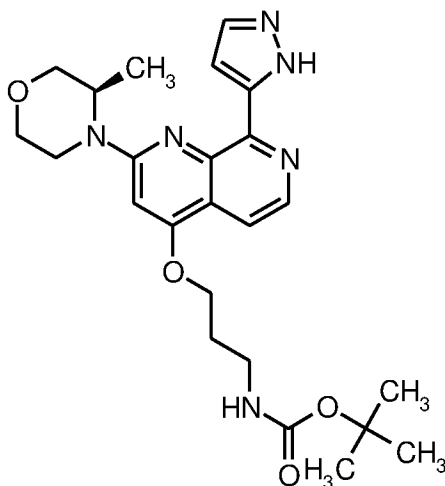
трет-бутил[3-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)пропіл]карбамат



2-[(3R)-3-Метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-ол (0,37 г, 0,93 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в ДМФА (6 мл). До суміші добавляли N-Вос-3-хлорпропіламін (0,36 г, 1,9 ммоль, 2 екв.) і K_2CO_3 (0,64 г, 4,7 ммоль, 5 екв.). Реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 16 годин. Після охолодження до к.т. суміш фільтрували, тверду речовину промивали CH_2Cl_2 і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (градієнт: від 100 % гексану до 100 % EtOAc). Цільовий продукт одержували з виходом 70 % (0,36 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.]: 1,13-1,23 (3H), 1,36 (9H), 1,40-1,64 (3H), 1,89-2,04 (4H), 2,30-2,41 (1H), 3,10-3,29 (4H), 3,40-3,51 (1H), 3,57-3,79 (3H), 3,92-3,99 (1H), 4,07-4,17 (1H), 4,27 (2H), 4,45-4,58 (1H), 6,01-6,13 (1H), 6,71-6,77 (1H), 6,88-6,98 (2H), 7,60 (1H), 7,77 (1H), 8,36 (1H). РХ-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 553$ $R_t=1,23$ хв.

Стадія b:

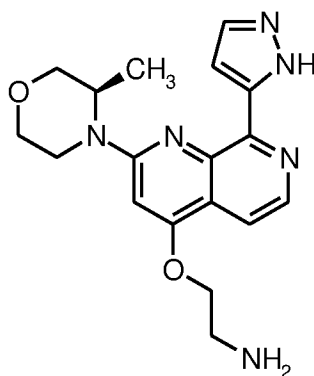
трет-бутил[3-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)пропіл]карбамат



Трет-бутил[3-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)пропіл]карбамат (20 мг, 0,036 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в CH_2Cl_2 (0,5 мл) і воді (0,5 мл). Добавляли мурашину кислоту (0,10 мл, 2,7 ммоль, 75 екв.) і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання насич. розчину $NaHCO_3$ і водну фазу екстрагували 3 рази CH_2Cl_2 . Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Цільовий продукт одержували без додаткової очистки з виходом 86 % (15 мг). ^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.]: 1,26 (3H), 1,36 (9H), 1,93-2,02 (2H), 3,18 (2H), 3,25-3,30 (1H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,15 (1H), 4,27 (2H), 4,55-4,63 (1H), 6,80 (1H), 6,95 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,73 (1H), 8,33 (1H), 13,37 (1H). РХ-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 469$, $R_t=0,96$ хв.

Приклад 55

2-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)етанамін



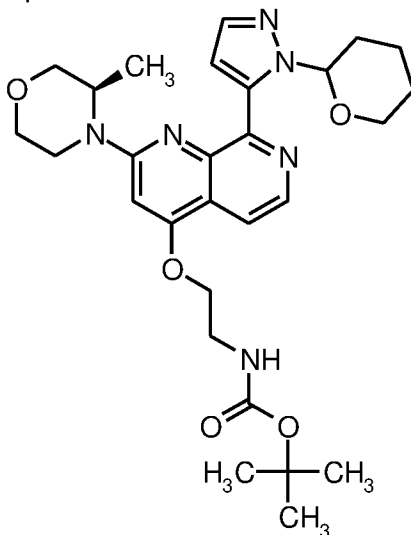
Трет-бутил[2-((2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл)оксі)етил]карбамат (0,36 г, 0,67 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в CH_2Cl_2 (4,3 мл) і добавляли трифтороцтову кислоту (2,6 мл, 33 ммоль, 50 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при к.т. і гасили насич. розчином NaHCO_3 . Водну фазу екстрагували 3 рази EtOAc і органічну фазу промивали H_2O і насич. розчином NaCl . Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (градієнт: від hex/EtOAc 7/3 до 100 % EtOAc до EtOAc/EtOH 9/1). Об'єднані фракції концентрували і добавляли EtOH . Суспензію фільтрували і тверду речовину сушили при зниженому тиску. Цільовий продукт одержували з виходом 11 % (26 мг). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.]: 1,26 (3H), 3,24-3,31 (1H), 3,55 (1H), 3,67-3,78 (3H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,17 (1H), 4,32-4,41 (3H), 4,57-4,67 (1H), 6,85 (1H), 7,37 (1H), 7,60 (1H), 7,75 (1H), 8,33 (1H), 9,77 (1H), 13,37 (1H).

Приклад 56

Трет-бутил[2-((2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл)оксі)етил]карбамат

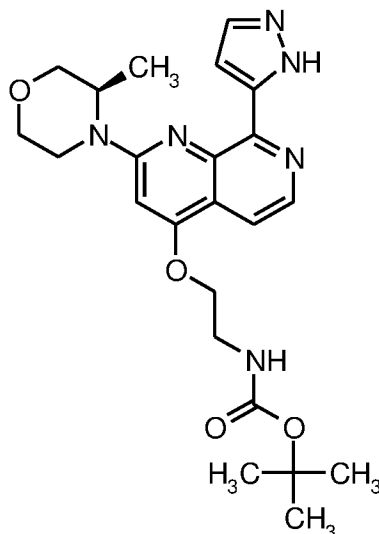
Стадія а:

трет-бутил[2-((2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл)оксі)етил]карбамат



2-[(3R)-3-Метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-ол (0,40 г, 1,0 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в ДМФА (10 мл). Послідовно добавляли K_2CO_3 (0,70 г, 5,0 ммоль, 2 екв.) і трет-бутил-(2-брометил)карбамат (0,45 г, 2,0 ммоль, 2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при к.т. Потім реакційну суміш розбавляли EtOAc і суспензію фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (градієнт: від Hex/EtOAc 8/2 до hex/EtOAc 1/9). Цільовий продукт одержували з виходом 84 % (0,46 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.]: 1,19 (3H), 1,32-1,49 (11H), 1,49-1,64 (1H), 1,89-2,04 (2H), 2,30-2,40 (1H), 3,10-3,30 (2H), 3,40-3,51 (3H), 3,73 (3H), 3,90-3,99 (1H), 4,09-4,18 (1H), 4,19-4,23 (2H), 4,47-4,59 (1H), 6,01-6,13 (1H), 6,78 (1H), 6,92 (1H), 7,21 (1H), 7,60 (1H), 7,88 (1H), 8,34 (1H). РХ-МС (метод 3): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 539$, $R_t=1,23$ хв.

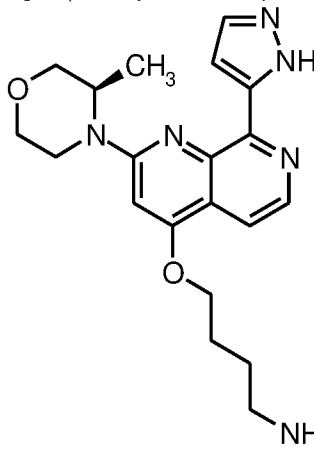
Стадія b:
трет-бутил[2-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}оксі)етил]карбамат



- 5 Трет-бутил[2-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}оксі)етил]карбамат (0,10 г, 0,19 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в CH_2Cl_2 (1,2 мл) і добавляли трифтороцтову кислоту (0,29 мл, 3,7 ммоль, 20 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при к.т. і гасили насич. розчином NaHCO_3 . Суспензію фільтрували і тверду речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (градієнт: від hex/EtOAc 1/1 до 100 % EtOAc до 100 % EtOH). Цільовий продукт одержували з виходом 28 % (24 мг). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.]: 1,26 (3H), 1,39 (9H), 3,24-3,30 (1H), 3,46 (2H), 3,52-3,62 (1H), 3,70 (1H), 3,82 (1H), 3,99-4,09 (1H), 4,17 (1H), 4,22 (2H), 4,61 (1H), 6,84 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,60 (1H), 7,83 (1H), 8,31 (1H), 13,36 (1H).

Приклад 57

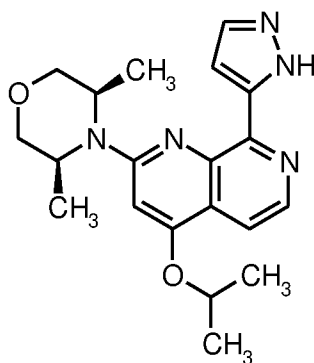
- 15 4-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)бутан-1-амін



- 20 Трет-бутил[4-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)бутил]карбамат (0,10 г, 0,18 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в CH_2Cl_2 (1,1 мл) і добавляли ТФО (0,27 мл, 3,5 ммоль, 20 екв.). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 30 хв. і гасили насич. розчином NaHCO_3 . Суспензію фільтрували і тверду речовину сушили при зниженому тиску. Цільовий продукт одержували без додаткової очистки з кількісним виходом. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.]: 1,27 (3H), 1,73-1,84 (2H), 1,88-1,98 (2H), 2,86-2,95 (2H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,84 (1H), 4,02-4,10 (1H), 4,15 (1H), 4,30 (2H), 4,61 (1H), 6,82 (1H), 7,37 (1H), 7,57 (1H), 7,61 (2H), 7,71 (1H), 8,33 (1H), 13,36 (1H).

Приклад 58

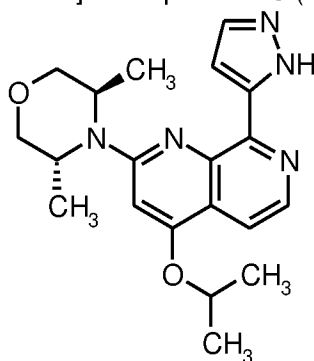
2-[(3R, 5S)-3,5-диметилморфолін-4-іл]-4-ізопропокси-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



8-Хлор-2-[(3R, 5S)-3,5-диметилморфолін-4-іл]-4-ізопропокси-1,7-нафтиридин (0,10 г, 0,28 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в DME (3 мл). Послідовно добавляли складний пінаколовий ефір 1-(2-тетрагідропіраніл)-1Н-піразол-5-боронової кислоти (0,24 г, 0,84 ммоль, 3 екв.), K_2CO_3 (0,11 г, 0,84 ммоль, 3 екв.), хлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (20 мг, 0,030 ммоль, 0.1 екв.) і H_2O (1,5 мл). Реакційну суміш нагрівали при мікрохвильовому опроміненні при 130 °C протягом 10 хв. Сиру реакційну суміш фільтрували через силіконовий фільтр і концентрували при зниженому тиску. Сиру суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ ($H_2O(HCOOH)/CH_3CN$ від 50:50 до 30:70). Очищений продукт концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в CH_2Cl_2 і промивали два рази насич. розчином $NaHCO_3$. Органічну фазу сушили ($MgSO_4$) і концентрували при зниженому тиску. Цільовий продукт одержували у вигляді твердої речовини з виходом 54 % (56 мг). ^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.]: 1,37 (6H), 1,41 (6H), 3,69 (2H), 3,88 (2H), 4,50 (2H), 5,07 (1H), 6,70 (1H), 7,36 (1H), 7,60 (1H), 7,69 (1H), 8,29 (1H), 13,38 (1H).

Приклад 59

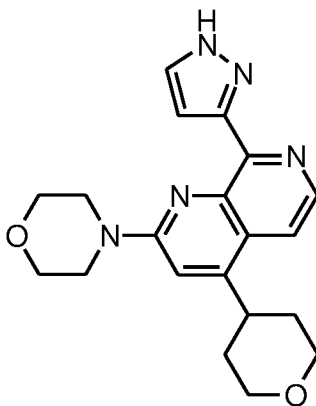
2-[(3R, 5R)-3,5-диметилморфолін-4-іл]-4-ізопропокси-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



8-Хлор-2-[(3R, 5R)-3,5-диметилморфолін-4-іл]-4-ізопропокси-1,7-нафтиридин (40 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.), складний пінаколовий ефір 1-(2-тетрагідропіраніл)-1Н-піразол-5-боронової кислоти (50 мг, 0,18 ммоль, 1,5 екв.), K_2CO_3 (2 М в H_2O , 0,18 мл, 0,36 ммоль, 3 екв.) і хлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (8,5 мг, 0,011 ммоль, 0,1 екв.) добавляли послідовно до DME (1,1 мл). Реакційну суміш нагрівали при мікрохвильовому опроміненні при 130 °C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через силіконовий фільтр і концентрували при зниженому тиску. Сиру суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ ($H_2O(HCOOH)/CH_3CN$ від 48:52 до 68:32). Цільовий продукт одержували з виходом 20 % (9,8 мг). ^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.]: 1,26 (6H), 1,41 (6H), 3,67 (2H), 4,11 (2H), 4,22-4,31 (2H), 4,99-5,09 (1H), 6,83 (1H), 7,44 (1H), 7,61 (1H), 7,73 (1H), 8,36 (1H), 13,28-13,56 (1H).

Приклад 60

2-(Морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,7-нафтиридин



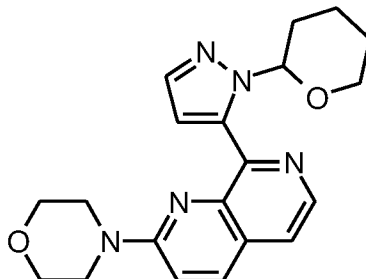
75 мг (0,20 ммоль) 4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридину розчиняли в 50 мл метанолу, добавляли 50 мг паладію на вугіллі (10 відсот.) і суміш гідрували при тиску 2 бар при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційний розчин потім фільтрували через целіт і концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали з метанолом, тверду речовину відфільтровували і сушили при зниженому тиску. Це давало 2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,7-нафтиридин з виходом 30 мг (40 % від теорії). Т.пл. 303-304 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,76 (2H), 1,89 (2H), 3,53 (1H), 3,63 (2H), 3,77 (8H), 4,01 (2H), 7,36 (2H), 7,61 (1H), 7,88 (1H), 8,38 (1H), 13,33 (1H).

Приклад 61

Гідрохлорид 2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину

Стадія а:

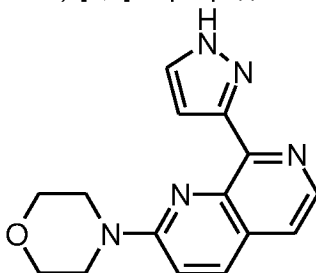
2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



Під аргоном 40 мг (0,05 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 635 мг (1,95 ммоль) карбонату цезію добавляли до суспензії 250 мг (0,49 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 205 мг (0,97 ммоль) складного пінакового ефіру 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти в 5,0 мл абсолютного діоксану. Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 4 год. Суміш хроматографували безпосередньо без виділення продукту реакції [силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат (100 мл)]. Це давало 30 мг (17 % від теорії) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину у вигляді безбарвного масла. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 366,3, R_t=3,09 хв.

Стадія б:

2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

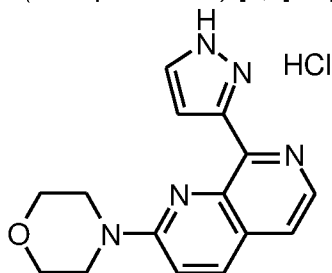


Краплю води і 0,5 мл (6,5 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до 30 мг (0,08 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридину. Через 1 год. РХМС показувала повне видалення захисної групи. Трифтороцтову кислоту відганяли при

зниженому тиску і рН залишку, який залишався, доводили до 7, використовуючи розчин бікарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Залишок хроматографували [силікагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ (100 мл)]. Це давало 20 мг (87 % від теорії) 2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Оскільки останній був все ще забрудненим, одержували відповідний гідрохлорид. РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 282,3$, $R_t=2,42$ хв.

Стадія с:

гідрохлорид 2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину



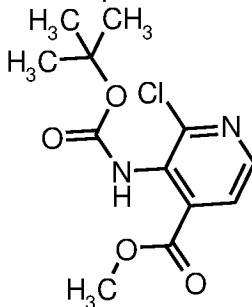
20 мг (0,07 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину розчиняли в 3,0 мл 2-бутанолу і добавляли 28 мкл (0,21 ммоль) триметилхлорсилану. Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували і потім сушили. Це давало 17 мг (75 % від теорії) гідрохлориду 2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 151-153 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 3,80-3,85 (8H), 7,61-7,62 (1H), 7,89-7,91 (1H), 8,11-8,13 (2H), 8,33-8,34 (1H), 8,41-8,43 (1H).

Приклад 62

4-Хлор-2-морфолін-4-іл-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія а:

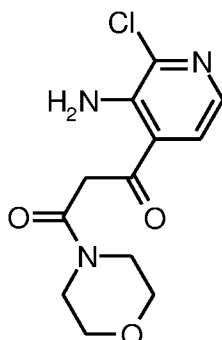
метил-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-хлорізонікотинат



Під аргоном і при кімнатній температурі 1,92 г (8,7 ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату і 244 мг (2 ммоль) 4-диметиламінопіридину добавляли до розчину 1,49 г (8 ммоль) метил-3-аміно-2-хлорізонікотинату в 20 мл сухого тетрагідрофурану. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Для виділення продукту реакції реакційну суміш доводили до рН 7, використовуючи 2 н. хлористоводневу кислоту. Одержану в результаті тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували з відсмоктуванням і промивали 10 мл води. Таким шляхом метил-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-хлорізонікотинат одержували з виходом 1,2 г (52 % від теорії) у вигляді безбарвної твердої речовини. Ця тверда речовина являла собою суміш продукту і двічі Вос-захищеної сполуки. Суміш використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія b:

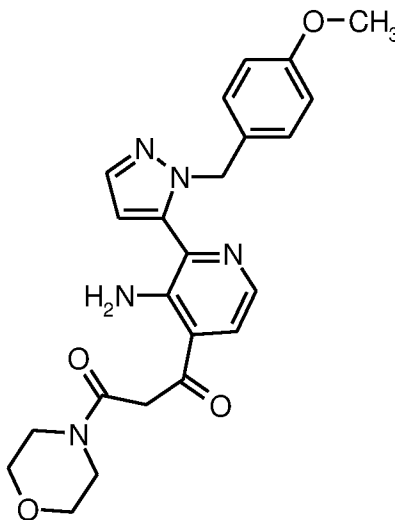
1-(3-аміно-2-хлорпіридин-4-іл)-3-морфолін-4-іл-пропан-1,3-діон



Під аргонем і при кімнатній температурі 6,76 мл (6,76 ммоль) біс(триметилсиліл)аміду літію по краплях добавляли до розчину 484 мкл (4,19 ммоль) N-ацетилморфоліну і 1,2 г (4,2 ммоль) метил-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-хлорізонікотинату в 10 мл сухого тетрагідрофурану. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Для виділення продукту реакції реакційну суміш доводили до рН=1, використовуючи 2 н. хлористоводневу кислоту, і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. РХ-МС показувала повне видалення захисної групи. Суміш три рази екстрагували, використовуючи в кожному випадку 50 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили сульфатом натрію і потім концентрували насухо. Таким шляхом 1-(3-аміно-2-хлорпіридин-4-іл)-3-морфолін-4-ілпропан-1,3-діон одержували з виходом 680 мг (57 % від теорії) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] = 3,49-3,52 (2H), 3,64-3,74 (6H), 4,08 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

Стадія с:

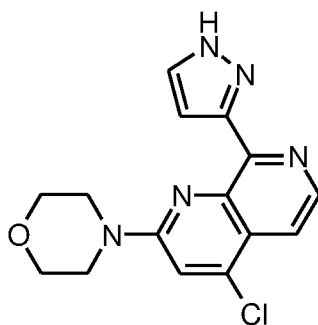
1-{3-аміно-2-[2-(4-метоксибензил)-2H-піразол-3-іл]піридин-4-іл}-3-(морфолін-4-іл)пропан-1,3-діон



Під аргонем 207 мг (0,66 ммоль) 1-(4-метоксибензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу, 195 мг (0,6 ммоль) карбонату цезію, 95 мг (0,33 ммоль) 1-(3-аміно-2-хлорпіридин-4-іл)-3-морфолін-4-ілпропан-1,3-діону і 20 мг (0,02 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) в 2,5 мл діоксану перемішували в посудині для мікрохвильової печі при 100 °С протягом 2 год. Без виділення продукту реакції залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії [Puriflash, силікагель 60 (25 г, 30 мкм); етилацетат/метанол 1:1, (200 мл)]. Таким шляхом 1-{3-аміно-2-[2-(4-метоксибензил)-2H-піразол-3-іл]піридин-4-іл}-3-(морфолін-4-іл)пропан-1,3-діон одержували з виходом 38 мг (26 % від теорії) у вигляді світло-жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] = 3,48-3,51 (2H), 3,64-3,68 (6H), 4,09 (2H), 5,37 (2H), 6,43 (2H), 6,55 (1H), 6,69-6,73 (2H), 6,95-6,97 (2H), 7,58-7,62 (2H), 8,09 (1H).

Стадія d:

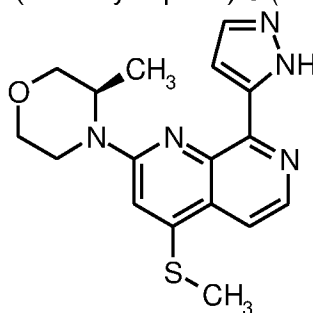
4-хлор-2-морфолін-4-іл-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



Під аргонем 45 мг (0,1 ммоль) 1-{3-аміно-2-[2-(4-метоксибензил)-2H-піразол-3-іл]піридин-4-іл}-3-(морфолін-4-іл)пропан-1,3-діону і 500 мкл (5,36 ммоль) оксихлориду фосфору перемішували при 120 °С протягом 3 год. Без виділення продукту реакції залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії [Puriflash, силікагель 60 (12 г, 30 мкм); етилацетат/метанол 1:1, (100 мл)]. Таким шляхом 4-хлор-2-морфолін-4-іл-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин одержували з виходом 25 мг (79 % від теорії) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 3,69-3,79 (8H), 7,36 (1H), 7,64 (1H), 7,78 (1H), 7,85 (1H), 8,45 (1H). РХМС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 316,3, R_t=3,0 хв.

Приклад 63

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(метилсульфаніл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



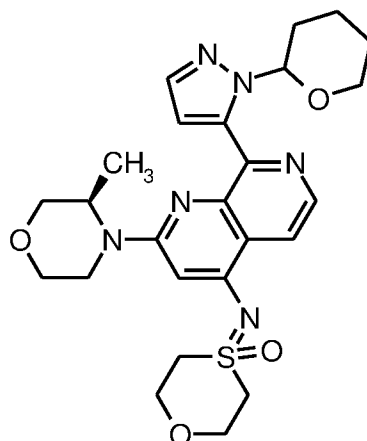
4-Хлор-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин (50 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в ДМФА (3 мл). Добавляли метантіолат натрію (8,5 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 2 год. До суміші добавляли насич. розчин NH₄Cl і водну фазу екстрагували 3 рази CH₂Cl₂. Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Сиру суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (H₂O/HCOOH)/CH₃CN від 56:44 до 36:64). Цільовий продукт одержували з виходом 75 %. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,28 (3H), 2,69 (3H), 3,34 (1H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,17 (1H), 4,61-4,68 (1H), 7,08 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,66 (1H), 8,36 (1H), 13,36 (br. s, 1H).

Приклад 64

N-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}-1,4λ⁴-оксатіан-4-імін-4-оксид

Стадія а:

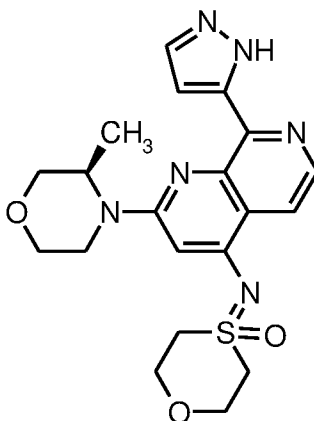
N-(2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин-4-іл)-1,4λ⁴-оксатіан-4-імін-4-оксид



Під аргоном 8 мг (0,014 ммоль) 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену і 7 мг (0,007 ммоль) трис(дифеніліденацетон)дипаладію(0) добавляли до суміші 75 мг (0,142 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 25 мг (0,19 ммоль) 1,4λ⁴-оксатіан-4-імін-4-оксиду і 69 мг (0,21 ммоль) карбонату цезію в 0,67 мл толуолу. Суміш перемішували при 110 °С протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли сумішшю етилацетат/ТГФ і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням 113 мг сирого продукту, який використовували без додаткової очистки.

Стадія b:

N-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}-1,4λ⁴-оксатіан-4-імін-4-оксид



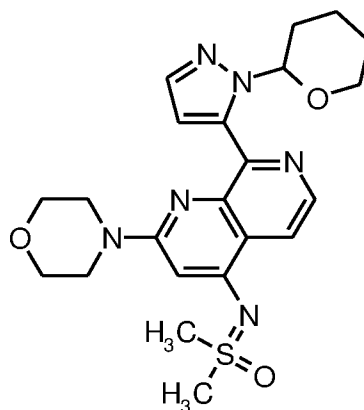
0,25 мл (0,51 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 113 мг сирого N-(2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин-4-іл)-1,4λ⁴-оксатіан-4-імін-4-оксиду в 1,0 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлугували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 23 мг (0,05 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,43 (3H), 3,43 (2H), 3,51 (1H), 3,61 (2H), 3,70 (1H), 3,85 (1H), 3,92 (2H), 4,14 (3H), 4,30 (2H), 4,38 (1H), 6,97 (1H), 7,26 (1H), 7,72 (1H), 7,89 (1H), 8,43 (1H).

Приклад 65

4-{[диметил(оксидо)-λ⁶-сульфаніліден]аміно}-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія a:

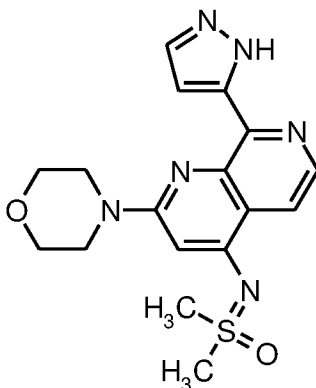
4-{[диметил(оксидо)-λ⁶-сульфаніліден]аміно}-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Під аргонем 11 мг (0,019 ммоль) 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену і 9 мг (0,010 ммоль) трис(дифеніліденацетон)дипаладію(0) добавляли до суміші 100 мг (0,20 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 24 мг (0,26 ммоль) S, S-диметилсульфоксиму і 95 мг (0,29 ммоль) карбонату цезію в 0,92 мл толуолу. Суміш перемішували при 110 °C протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли сумішшю етилацетат/ТГФ і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням 136 мг сирого продукту, який використовували без додаткової очистки.

Стадія b:

4-[(диметил(оксидо)-λ⁶-сульфаніліден)аміно]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



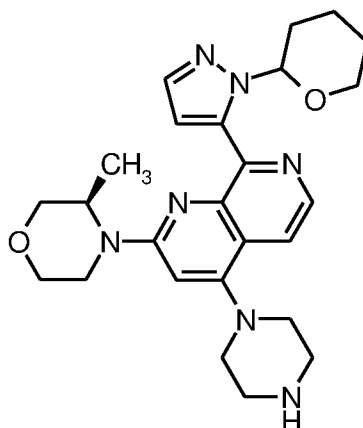
0,34 мл (0,68 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 135 мг сирого 4-[(диметил(оксидо)-λ⁶-сульфаніліден)аміно]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину в 1,4 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлюговували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 23 мг (0,06 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 3,39 (6H), 3,70 (4H), 3,94 (4H), 6,93 (1H), 7,25 (1H), 7,72 (1H), 7,82 (1H), 8,43 (1H).

Приклад 66

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(піперазин-1-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія a:

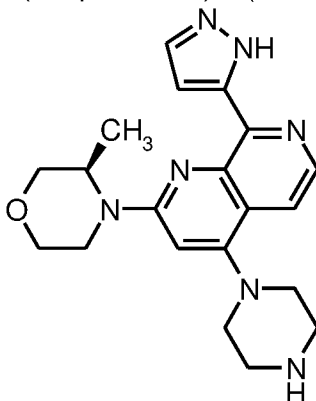
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(піперазин-1-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



5 Під аргоном суміш 75 мг (0,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 42 мг (0,48 ммоль) піперазину в 0,21 мл ацетонітрилу перемішували при 70 °C протягом 90 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням 91 мг сирого продукту, який використовували без додаткової очистки.

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(піперазин-1-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



10

0,30 мл (0,60 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 120 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(піперазин-1-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 1,2 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлюговували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 27 мг (0,07 ммоль) цільового продукту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,44 (3H), 3,21 (8H), 3,54 (1H), 3,73 (1H), 3,87 (1H), 3,95 (2H), 4,18 (1H), 4,40 (1H), 6,56 (1H), 7,27 (1H), 7,57 (1H), 7,71 (1H), 8,40 (1H).

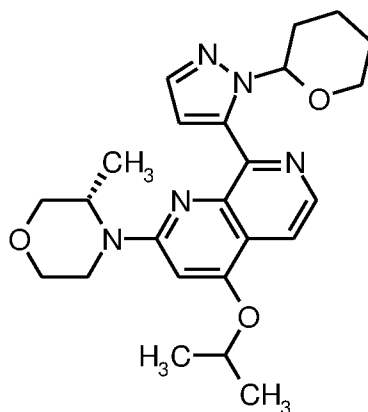
20

Приклад 67

4-Ізопропокси-2-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин

Стадія a:

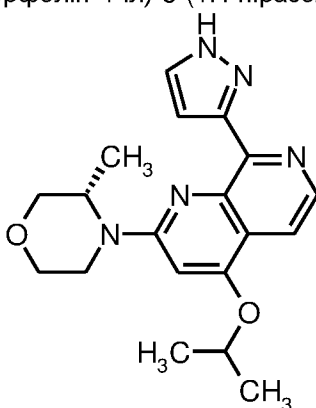
4-ізопропокси-2-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин



96 мг (0,69 ммоль) карбонату калію добавляли до розчину 380 мг (0,58 ммоль) 2-[(3S)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(2-тетрагідропіран-2-ілпіразол-3-іл)-1,7-нафтиридин-4-олу і 0,12 мл (1,15 ммоль) 2-йодпропану в 20 мл ацетонітрилу. Суспензію перемішували в посудині для мікрохвильової печі при 70 °С протягом 16 год. При зниженому тиску суміш концентрували насухо. Залишок переносили в 50 мл води і екстрагували чотири рази, використовуючи в кожному випадку 50 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо при зниженому тиску. Залишок хроматографували [силікагель 60 (40 г, 50 мкм); етилацетат 100 %]. 139 мг (55 % від теорії) 4-ізопропокси-2-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин одержували у вигляді бежевої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 1,48 (m, 1H), 1,49 (6H), 1,56-1,77 (2H), 2,02-2,10 (2H), 2,52 (1H), 3,27 (1H), 3,44 (1H), 3,57 (1H); 3,70-3,82 (2H), 3,93-4,16 (3H), 4,35 (1H), 4,78 (1H), 6,02 (1H), 6,32 (1H); 6,94 (1H), 7,67 (1H), 7,78 (1H), 6,39 (1H). РХ-МС (метод 1): R_t=3,75 хв.; МС (ЕРІ/ХІАТ-позит.) m/z=438,3 [M+H]⁺.

Стадія b:

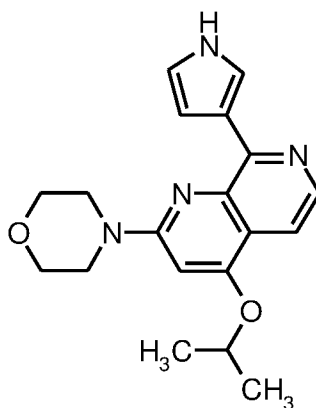
4-ізопропокси-2-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридин



127 мг (0,29 ммоль) (3S)-4-[4-ізопропокси-8-(2-тетрагідропіран-2-ілпіразол-3-іл)-1,7-нафтиридин-2-іл]-3-метилморфоліну розчиняли в 10 мл метанолу, добавляли 1,5 мл 2 н. хлористоводневої кислоти (3 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Через 1 год. РХ/МС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску видаляли метанол. До залишку добавляли насичений розчин бікарбонату натрію (рН=7). Водну фазу екстрагували п'ять разів, використовуючи в кожному випадку 10 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і потім концентрували насухо при зниженому тиску. Це давало 89 мг (87 % від теорії) 4-ізопропокси-2-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-3-іл)-[1,7]нафтиридину у вигляді жовтої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,41 (3H), 1,50 (6H), 3,50 (1H), 3,70 (1H), 3,85 (1H), 3,90 (1H), 3,92 (1H), 4,15 (1H), 4,34 (1H), 4,80 (1H), 6,39 (1H), 7,24 (1H), 7,69 (1H), 7,73 (1H), 8,39 (1H), 13,18 (1H). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 13,4, 21,6, 21,7, 40,8, 48,9, 66,8, 71,0, 71,7, 91,9, 105,7, 114,3, 123,4, 139,9, 140,0, 140,8, 143,2, 143,9, 158,9, 161,0, РХ-МС (метод 1): R_t=2,90 хв.; МС (ЕРІ/ХІАТ-позит.) m/z=354,3 [M+H]⁺.

Приклад 68

2-(Морфолін-4-іл)-4-(пропан-2-ілокси)-8-(1H-пірол-3-іл)-1,7-нафтиридин



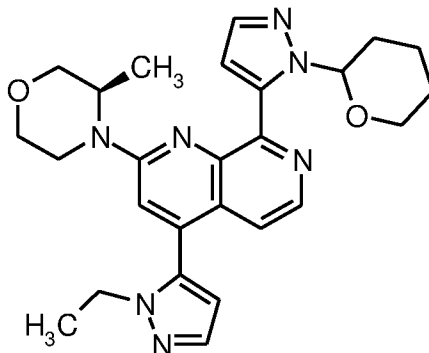
Під аргонем 13 мг (0,016 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладію(II) добавляли до суміші 50 мг (0,16 ммоль) 8-хлор-2-(морфолін-4-іл)-4-(пропан-2-ілокси)-1,7-нафтиридину і 34 мг (0,18 ммоль) 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піролу в 1,5 мл ацетонітрилу і 1,5 мл 2М водного розчину карбонату калію. Суміш перемішували при 130 °С в мікрохвильовій печі протягом 10 хвилин. Після охолодження добавляли ДХМ і суміш фільтрували з використанням фільтра Ватмана. Органічну фазу концентрували і залишок очищали за допомогою препаративного ВЕРХ розділення (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 5 мг (0,01 ммоль) цільового продукту. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,38 (6Н), 3,67 (4Н), 3,78 (4Н), 5,02 (1Н), 6,78 (2Н), 6,98 (1Н), 7,44 (1Н), 8,07 (1Н), 8,17 (1Н), 10,94 (1Н).

Приклад 69

4-(1-Етил-1Н-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

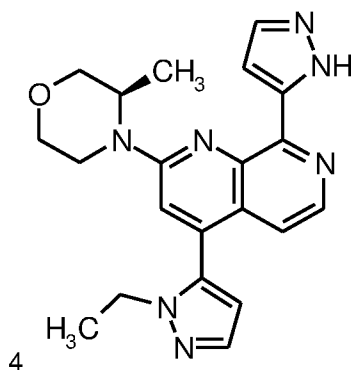
4-(1-етил-1Н-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 53 мг (0,38 ммоль) (1-етил-1Н-піразол-5-іл)боронової кислоти, 15 мг (0,02 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2 мл MeCN і 1 мл води дегазували аргонем. Під аргонем реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хв. в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія б:

4-(1-етил-1Н-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 104 мг сирого 4-(1-етил-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 2 мл метанолу і 0,2 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 11 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

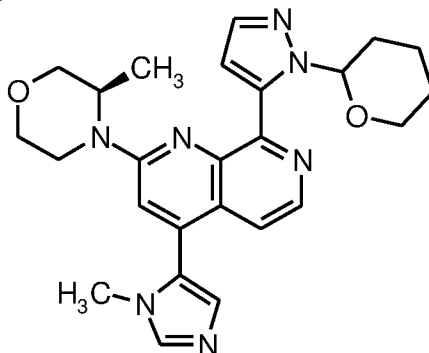
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,22 (3H), 1,30 (3H), 3,35-3,40 (1H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 3,99 (2H), 4,03-4,09 (1H), 4,23 (1H), 4,64 (1H), 6,55 (1H), 7,19 (1H), 7,44 (1H), 7,58 (1H), 7,65 (1H), 7,70 (1H), 8,35 (1H), 13,45 (1H).

Приклад 70

4-(1-Метил-1H-імідазол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

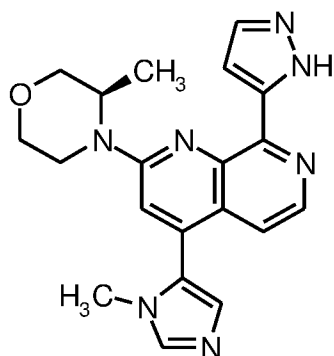
4-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 79 мг (0,38 ммоль) 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-імідазолу, 15 мг комплексу (0,02 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2 мл MeCN і 1 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хв. в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 99 мг сирого 4-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 2 мл метанолу і 0,2 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 5 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

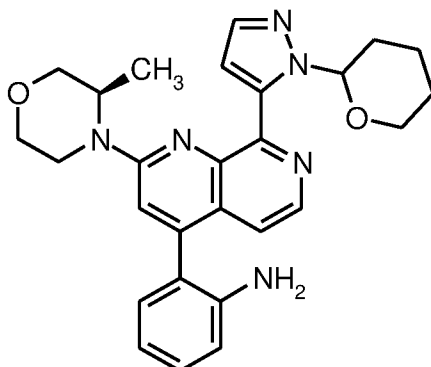
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 3,50-3,65 (4H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,23 (1H), 4,54-4,71 (1H), 7,24 (1H), 7,43 (2H), 7,51 (1H), 7,65 (1H), 7,93 (1H), 8,36 (1H), 13,43 (1H).

Приклад 71

2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}анілін

Стадія а:

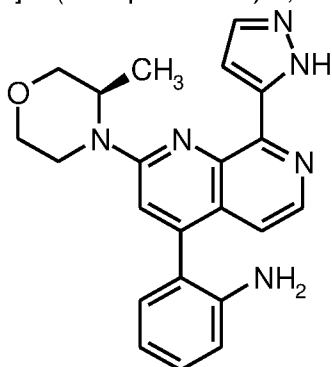
2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}анілін



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 52 мг (0,38 ммоль) (2-амінофеніл)боронової кислоти, 15 мг (0,02 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 2 год. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}анілін



Розчин 163 мг сирого 2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}аніліну зі стадії а в 7,8 мл метанолу і 0,35 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хв. при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляли 2 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 17 мг (0,04 ммоль) цільового продукту.

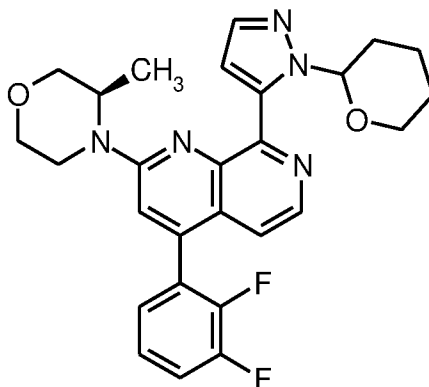
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,31 (3H), 3,45-3,64 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 3,91-4,12 (1H), 4,21 (1H), 4,61 (1H), 4,84 (2H), 6,70 (1H), 6,82 (1H), 7,02 (1H), 7,08-7,27 (2H), 7,35 (1H), 7,44 (1H), 7,64 (1H), 8,28 (1H), 13,28 (1H).

Приклад 72

4-(2,3-Дифторфеніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

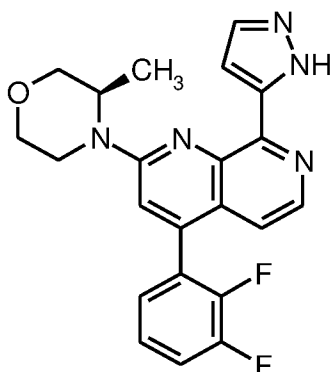
4-(2,3-дифторфеніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 60 мг (0,38 ммоль) (2,3-дифторфеніл)боронової кислоти, 15 мг (0,02 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 2 год. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(2,3-дифторфеніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 133 мг сирого 4-(2,3-дифторфеніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 6,1 мл метанолу і 0,27 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хв. при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляли 2 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 20 мг (0,05 ммоль) цільового продукту.

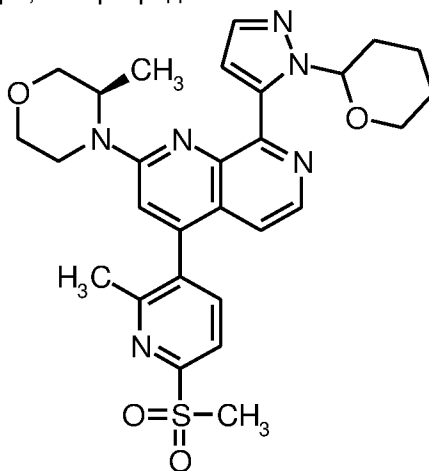
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,31 (3H), 3,39 (1H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,64 (1H), 7,22 (1H), 7,35-7,52 (3H), 7,52-7,75 (4H), 8,33 (1H), 13,09 (1H).

Приклад 73

4-[2-Метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

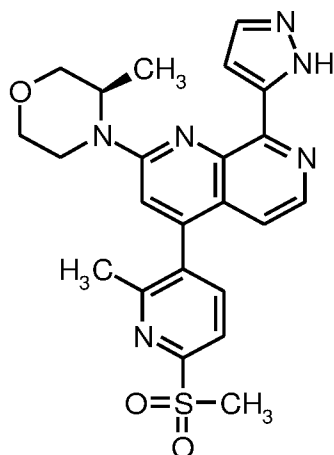
4-[2-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 75 мг (0,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 84 мг (0,28 ммоль) 2-метил-6-(метилсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину, 12 мг (0,014 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 185 мг (0,57 ммоль) карбонату цезію в 1,0 мл діоксану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія б:

4-[2-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 152 мг сирого 4-[2-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 1,3 мл метанолу і 0,3 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляли 2 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 36 мг (0,08 ммоль) цільового продукту.

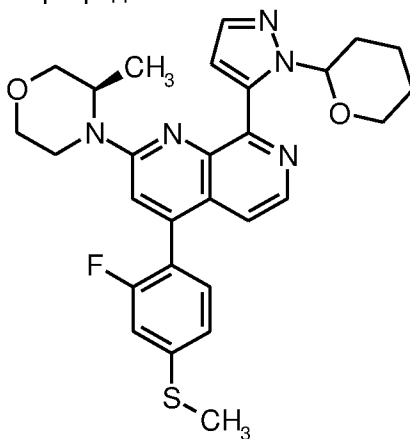
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,29 (3H), 2,36 (3H), 3,33-3,44 (4H), 3,46-3,63 (1H), 3,66-3,76 (1H), 3,76-3,88 (1H), 4,04 (1H), 4,21 (1H), 4,55-4,64 (1H), 6,99 (1H), 7,43 (1H), 7,51-7,61 (1H), 7,64 (1H), 7,97-8,15 (2H), 8,29 (1H), 13,41 (1H).

Приклад 74

4-[2-Фтор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

4-[2-фтор-4-(метилсульфаніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



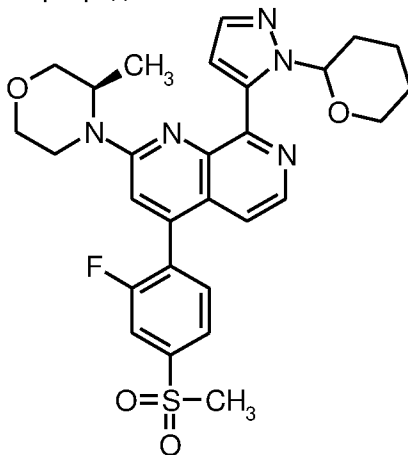
Суспензію 150 мг (0,28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 106 мг (0,57 ммоль) [2-фтор-4-(метилсульфаніл)феніл]боронової кислоти, 23 мг (0,028 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 371 мг (1,14 ммоль) карбонату цезію в 2,0 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 150 хв. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від Hex/EtOAc 9/1 до 100 % EtOAc) з одержанням 96 мг (0,18 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,21 (3H), 1,35-1,56 (3H), 1,87-2,08 (2H), 2,29-2,43 (1H), 2,58 (3H), 3,08-3,26 (2H), 3,39-3,58 (1H), 3,58-3,66 (1H), 3,66-3,79 (2H), 3,95 (1H), 4,16 (1H), 4,47-4,58 (1H), 6,10 (1H), 6,94 (1H), 7,23 (1H), 7,26-7,32 (1H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,48 (1H), 7,62

(1H), 8,34 (1H).

Стадія b:

4-[2-фтор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

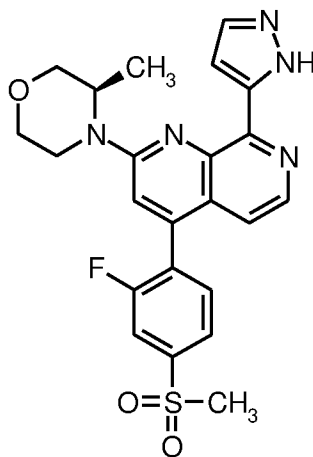


5

2,7 мг (0,009 ммоль) ТРАР і 20,7 мг (0,18 ммоль) 4-метилморфолін N-оксиду добавляли до пере0,мішуваного розчину 92 мг (0,18 ммоль) 4-[2-фтор-4-(метилсульфаніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 2 мл ДХМ і 2 мл MeCN при 0 °C. Через 4 год. добавляли додаткові 2,7 мг (0,009 ммоль) ТРАР і льодяну баню видаляли. Після 14 год. витримування при к.т., добавляли додаткові 2,7 мг (0,009 ммоль) ТРАР і 20,7 мг (0,18 ммоль) 4-метилморфолін N-оксиду і суміш перемішували при кімнатній температурі. Після 18 год. витримування при к.т., добавляли додаткові 2,7 мг (0,009 ммоль) ТРАР і 20,7 мг (0,18 ммоль) 4-метилморфолін N-оксиду і суміш перемішували при кімнатній температурі. Після 16 год. витримування при к.т., добавляли додаткові 2,7 мг (0,009 ммоль) ТРАР і 20,7 мг (0,18 ммоль) 4-метилморфолін N-оксиду і суміш перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія c:

4-[2-фтор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 134 мг сирого 4-[2-фтор-4-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії b в 5,4 мл метанолу і 0,25 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хв. при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляли 10 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 23 мг (0,05 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 3,33-3,42 (4H), 3,50-3,61 (1H), 3,66-3,76 (1H), 3,81 (1H), 3,95-4,09 (1H), 4,21 (1H), 4,54-4,71 (1H), 7,15 (1H), 7,42 (1H), 7,56-7,70 (2H), 7,87

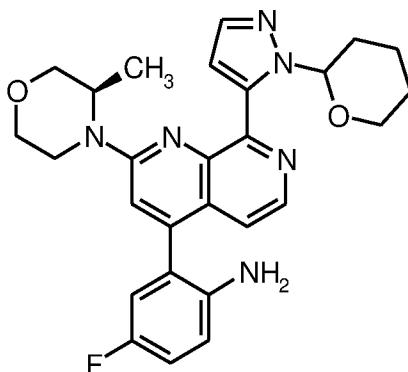
(1H), 7,98 (1H), 8,03 (1H), 8,31 (1H), 13,40 (1H).

Приклад 75

4-Фтор-2-[2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]анілін

Стадія а:

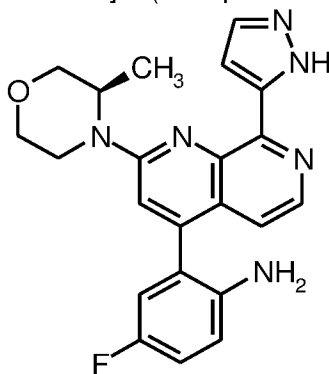
5 4-фтор-2-[2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл]анілін



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 58 мг (0,38 ммоль) (2-аміно-5-фторфеніл)боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл MeCN і 1,0 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-фтор-2-[2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]анілін



Розчин 59 мг сирого 4-фтор-2-[2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл]аніліну зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,12 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 22 мг (0,05 ммоль) цільового продукту.

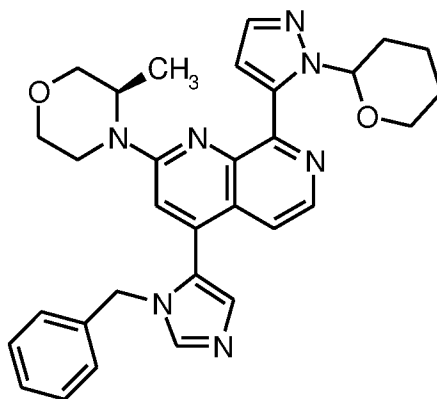
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,31 (3H), 3,57 (1H), 3,65-3,76 (1H), 3,76-3,88 (1H), 4,05 (1H), 4,22 (1H), 4,62 (1H), 4,74 (2H), 6,81 (1H), 6,94 (1H), 7,07 (1H), 7,14 (1H), 7,39 (1H), 7,44 (1H), 7,59-7,73 (m, 1H), 8,29 (1H), 13,42 (1H).

Приклад 76

4-(1-Бензил-1H-імідазол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

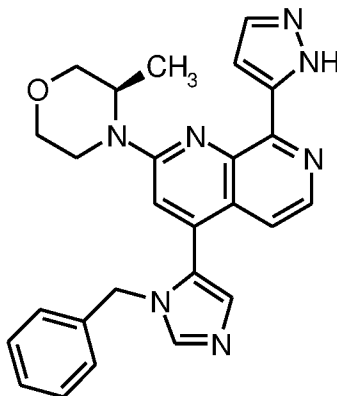
35 4-(1-бензил-1H-імідазол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 53 мг (0,19 ммоль) 1-бензил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-імідазолу, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 90 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(1-бензил-1H-імідазол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 170 мг сирого 4-(1-бензил-1H-імідазол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,32 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 5 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

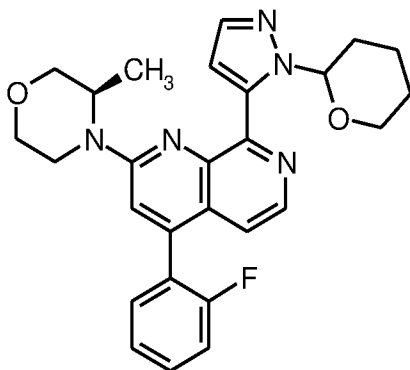
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,17 (3H), 3,22 (1H), 3,51 (1H), 3,65 (1H), 3,76 (1H), 3,90-4,07 (2H), 4,32 (1H), 5,24 (2H), 6,86 (2H), 7,11-7,24 (4H), 7,26 (1H), 7,34 (1H), 7,38 (1H), 7,63 (1H), 8,13 (1H), 8,29 (1H), 13,40 (1H).

Приклад 77

4-(2-Фторфеніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

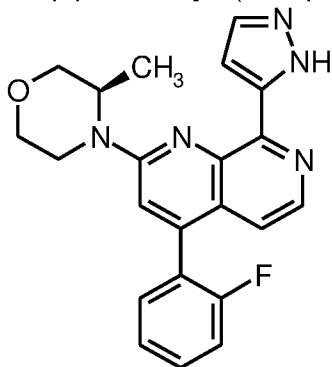
4-(2-фторфеніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 53 мг (0,38 ммоль) (2-фторфеніл)боронової кислоти, 15 мг (0,02 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 2 год. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(2-фторфеніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 126 мг 4-(2-фторфеніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 6 мл метанолу і 0,27 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хв. при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляли 2 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насуху. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 16 мг (0,04 ммоль) цільового продукту.

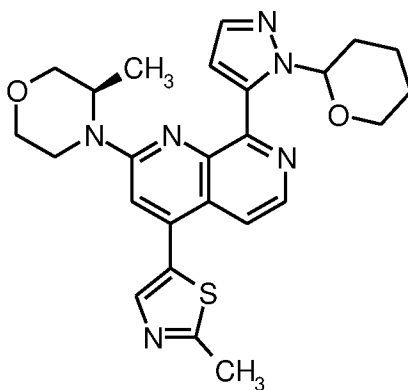
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,31 (3H), 3,39 (1H), 3,58 (1H), 3,64-3,77 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,15 (1H), 7,39-7,69 (7H), 8,32 (1H), 13,33 (1H).

Приклад 78

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

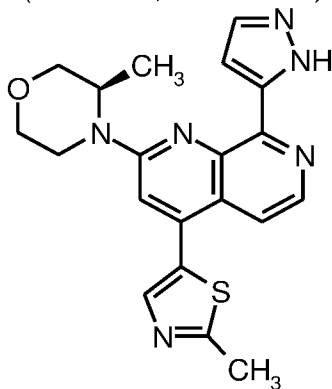
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 85 мг (0,38 ммоль) 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3-тіазолу, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 105 мг (0,76 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл MeCN і 1,0 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 183 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 1,8 мл метанолу і 0,44 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 14 мг (0,04 ммоль) цільового продукту.

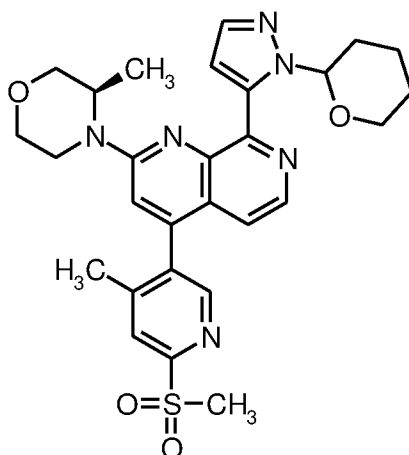
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 2,79 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,21 (1H), 4,56-4,71 (1H), 7,40 (1H), 7,55 (1H), 7,65 (1H), 7,73 (1H), 8,07 (1H), 8,39 (1H), 13,41 (1H).

Приклад 79

4-[4-Метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

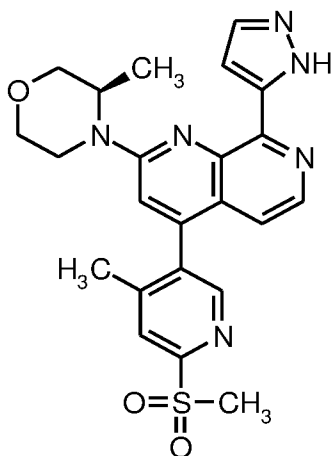
4-[4-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 75 мг (0,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 84 мг (0,28 ммоль) 4-метил-2-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину, 11 мг (0,014 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 185 мг (0,56 ммоль) карбонату цезію в 1,0 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[4-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 152 мг 4-[4-метил-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 1,3 мл метанолу і 0,32 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 60 хв. при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляли 2 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 33 мг (0,07 ммоль) цільового продукту.

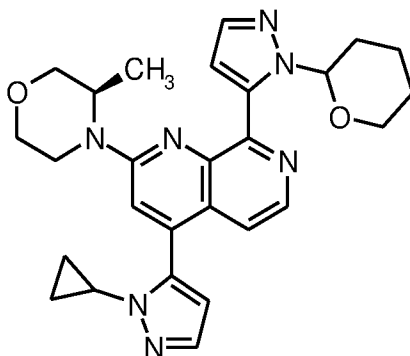
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 2,23 (3H), 3,35 (4H), 3,57 (1H), 3,65-3,76 (1H), 3,76-3,89 (1H), 4,04 (1H), 4,14-4,32 (1H), 4,60 (1H), 6,98 (1H), 7,43 (1H), 7,57 (1H), 7,64 (1H), 8,17 (1H), 8,28 (1H), 8,68 (1H), 13,41(1H).

Приклад 80

4-(1-Циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

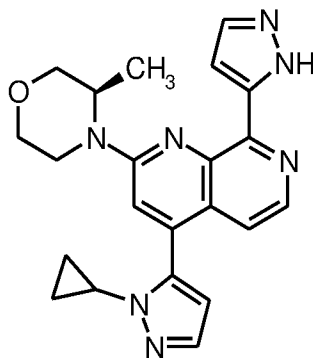
4-(1-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 57 мг (0,38 ммоль) (1-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 1 год. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(1-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 96 мг сирого 4-(1-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 5,0 мл метанолу і 0,20 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляли 2 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 6 мг (0,02 ммоль) цільового продукту.

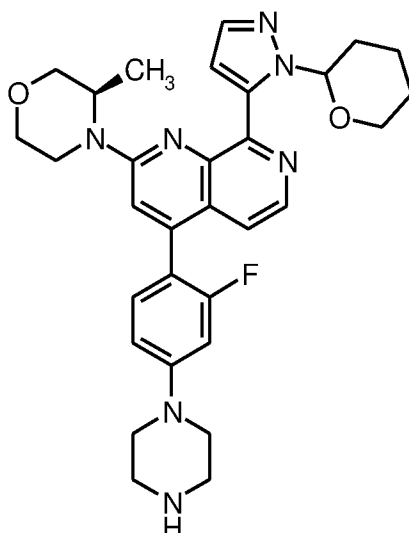
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 0,74-0,83 (2H), 0,91-1,02 (2H), 1,30 (3H), 3,39 (1H), 3,52-3,64 (2H), 3,73 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,23 (1H), 4,60-4,71 (1H), 6,59 (1H), 7,28 (1H), 7,43 (1H), 7,53-7,79 (3H), 8,36 (1H), 13,01 (1H).

Приклад 81

4-[2-Фтор-4-(піперазин-1-іл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

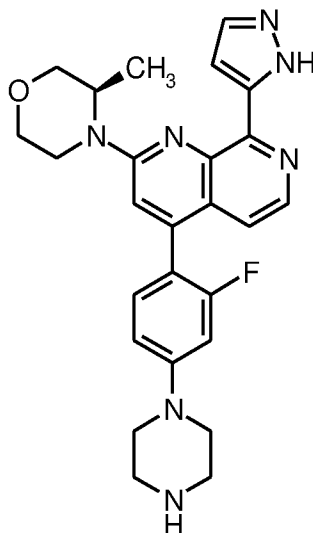
4-[2-фтор-4-(піперазин-1-іл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 85 мг (0,38 ммоль) [2-фтор-4-(піперазин-1-іл)феніл]боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл MeCN і 1,0 мл води дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[2-фтор-4-(піперазин-1-іл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 106 мг сирого 4-[2-фтор-4-(піперазин-1-іл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,38 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 20 мг (0,04 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,29 (3H), 2,78-3,01 (m, 4H), 3,20-3,43 (m, 5H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,04 (1H), 4,20 (1H), 4,62 (1H), 6,81-7,03 (2H), 7,25 (1H), 7,30-7,49 (3H), 7,65 (1H), 8,25 (1H), 8,32 (1H).

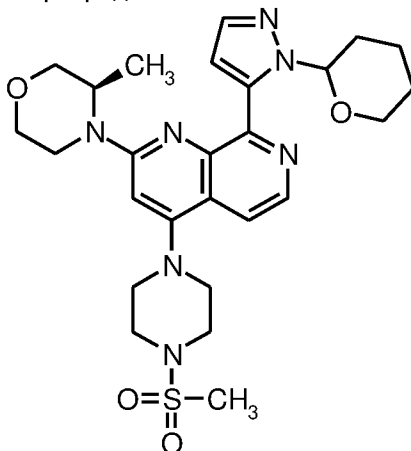
Приклад 82

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[4-(метилсульфоніл)-піперазин-1-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-

нафтиридин

Стадія а:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[4-(метилсульфоніл)-піперазин-1-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



5

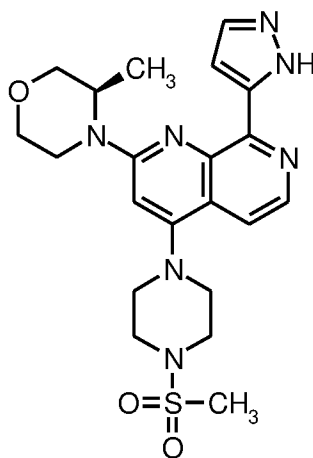
Суміш 150 мг (0,28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 159 мг (0,97 ммоль) 1-(метилсульфоніл)піперазину в 0,42 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом 8 год. під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і ТГФ і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

10

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[4-(метилсульфоніл)-піперазин-1-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

15



Розчин 267 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[4-(метилсульфоніл)-піперазин-1-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 2,3 мл метанолу і 0,57 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували сумішшю етилацетат/ТГФ (1:1) (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 55 мг (0,12 ммоль) цільового продукту.

20

25

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,27 (3H), 3,00 (3H), 3,18-3,31 (5H), 3,38-3,49 (4H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,13 (1H), 4,53-4,64 (1H), 6,84 (1H), 7,35 (1H), 7,53-7,71 (2H), 8,33 (1H), 13,21 (1H).

Приклад 83

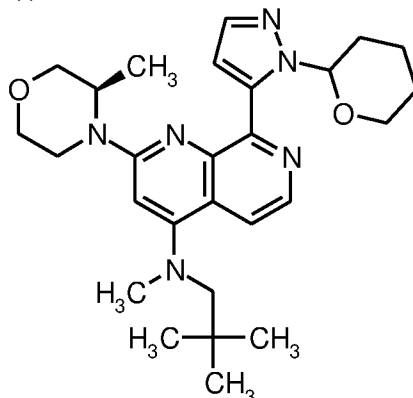
N-(2,2-диметилпропіл)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін

30

Стадія а:

N-(2,2-диметилпропіл)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-

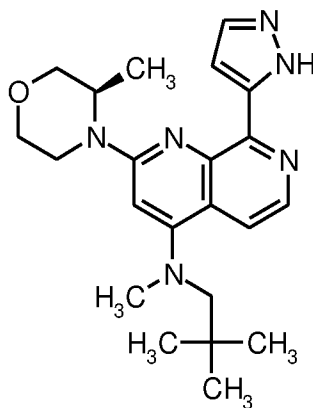
іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-амін



Суміш 150 мг (0,28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 98 мг (0,97 ммоль) N, 2,2-триметилпропан-1-аміну в 0,42 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом 7 год. під аргонном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і ТГФ і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

N-(2,2-диметилпропіл)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін



Розчин 205 мг сирого N-(2,2-диметилпропіл)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-аміну зі стадії а в 2,0 мл метанолу і 0,50 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували сумішшю етилацетат/ТГФ (1:1) (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 47 мг (0,12 ммоль) цільового продукту.

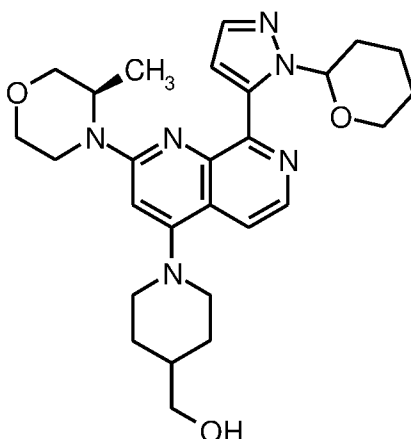
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,90 (9H), 1,23 (3H), 3,09 (3H), 3,16-3,31 (2H), 3,36-3,42 (1H), 3,56 (1H), 3,63-3,78 (1H), 3,82 (1H), 3,92-4,18 (2H), 4,49-4,61 (1H), 6,99 (1H), 7,34 (1H), 7,60 (1H), 7,73 (1H), 8,30 (1H), 13,36 (1H).

Приклад 84

(1-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}піперидин-4-іл)метанол

Стадія а:

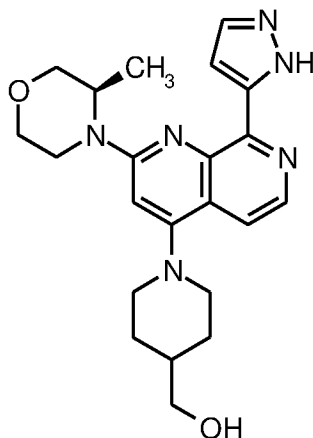
(1-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}піперидин-4-іл)метанол



Суміш 150 мг (0,28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 111 мг (0,97 ммоль) піперидин-4-ілметанолу в 0,42 мл MeCN перемішували при 70 °C протягом 3 год. під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і ТГФ і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

(1-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}піперидин-4-іл)метанол



Розчин 345 мг сирого (1-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}піперидин-4-іл)метанолу зі стадії а в 3,2 мл метанолу і 0,81 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували сумішшю етилацетат/ТГФ (1:1) (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 37 мг (0,09 ммоль) цільового продукту.

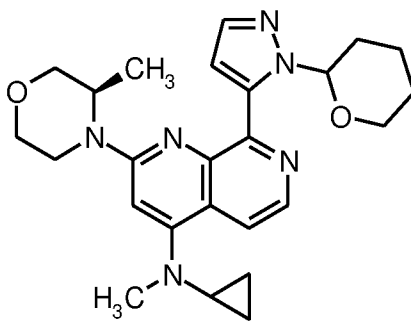
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,26 (3H), 1,38-1,55 (2H), 1,55-1,71 (1H), 1,76-1,96 (2H), 2,71-2,93 (2H), 3,22-3,31 (1H), 3,36-3,43 (2H), 3,43-3,61 (3H), 3,70 (1H), 3,82 (1H), 4,03 (1H), 4,11 (1H), 4,51-4,62 (2H), 6,74 (1H), 7,34 (1H), 7,56 (1H), 7,61 (1H), 8,31 (1H), 13,33 (1H).

Приклад 85

N-циклопропіл-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін

Стадія а:

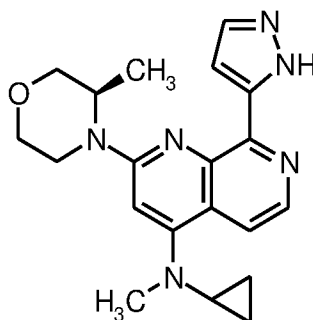
N-циклопропіл-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-амін



Суміш 150 мг (0,28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 69 мг (0,97 ммоль) N-метилциклопропанаміну в 0,42 мл MeCN перемішували при 70 °C протягом 7 год. під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і ТГФ і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

N-циклопропіл-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін



Розчин 188 мг сирого N-циклопропіл-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-аміну зі стадії а в 1,9 мл метанолу і 0,48 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували сумішшю етилацетат/ТГФ (1:1) (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 45 мг (0,12 ммоль) цільового продукту.

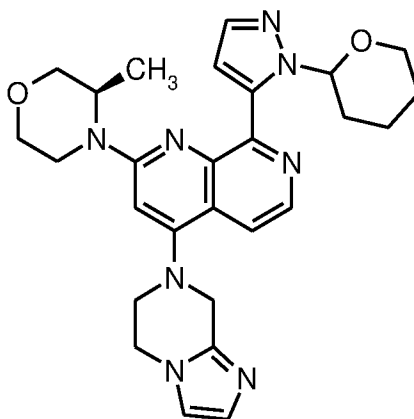
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,34-0,56 (2H), 0,75-0,89 (2H), 1,27 (3H), 2,78-2,89 (1H), 3,08 (3H), 3,23-3,32 (1H), 3,56 (1H), 3,66-3,76 (1H), 3,83 (1H), 3,99-4,14 (2H), 4,46-4,58 (1H), 6,86 (1H), 7,33 (1H), 7,60 (1H), 7,65 (1H), 8,25 (1H), 13,36 (1H).

Приклад 86

4-(5,6-Дигідроімідазо[1,2-a]піразин-7(8H)-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

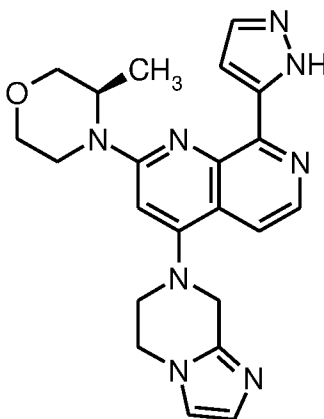
4-(5,6-дигідроімідазо[1,2-a]піразин-7(8H)-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 150 мг (0,28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 119 мг (0,97 ммоль) 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразину в 0,42 мл MeCN перемішували при 70 °C протягом 48 год. під аргонем. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і ТГФ і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-7(8H)-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 106 мг сирого 4-(5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-7(8H)-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 5,0 мл метанолу і 0,21 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували сумішшю етилацетат/ТГФ (1:1) (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насуху. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 6 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

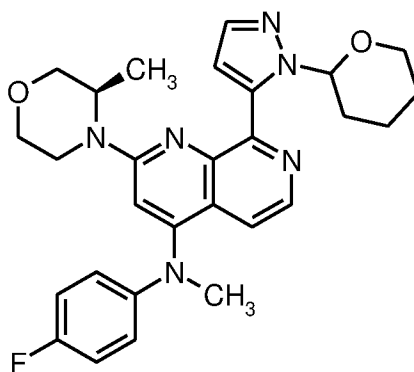
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,28 (3H), 3,55 (1H), 3,61-3,75 (3H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,19 (1H), 4,25-4,36 (2H), 4,41-4,52 (2H), 4,62 (1H), 6,91 (1H), 6,96 (1H), 7,22 (1H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 7,68 (1H), 8,33 (1H), 13,38 (1H).

Приклад 87

N-(4-фторфеніл)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін

Стадія а:

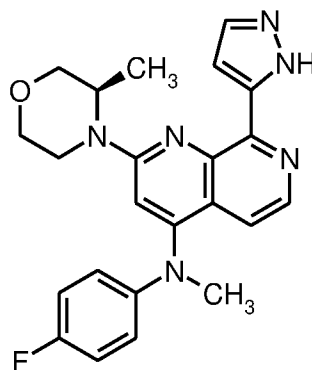
N-(4-фторфеніл)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-амін



Суміш 150 мг (0,28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 121 мг (0,97 ммоль) 4-фтор-N-метиланіліну в 0,42 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом 3 год. під аргонем. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і ТГФ і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

N-(4-фторфеніл)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін

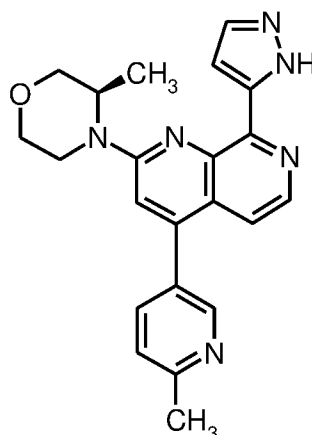


Розчин 273 мг сирого N-(4-фторфеніл)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-аміну зі стадії а в 2,5 мл метанолу і 0,63 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували сумішшю етилацетат/ТГФ (1:1) (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 54 мг (0,13 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 3,45 (3H), 3,58 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,16 (1H), 4,54-4,66 (1H), 6,95-7,02 (2H), 7,03-7,15 (4H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 8,08 (1H), 13,26 (1H).

Приклад 88

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(6-метилпіридин-3-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

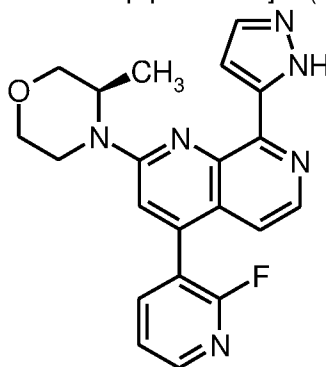


Проміжну сполуку 10 (0,10 г, 0,19 ммоль) солюбілізували в діоксані (1 мл). Однією порцією добавляли 2-метил-5-піридинілборонову кислоту (52 мг, 0,38 ммоль) з подальшим додаванням карбонату цезію (0,25 г, 0,76 ммоль) і комплексу $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ з дихлорметаном (31 мг, 0,038 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 4 годин в запаяній трубці при 110 °С. Потім реакційну суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Тверду речовину промивали етилацетатом і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в дихлорметані і добавляли 3 н. хлористоводневу кислоту. Суміш перемішували протягом ночі при к.т. і потім гасили насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 53 % (39 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,56 (t, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,61-4,71 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 13,43 (s, 1H).

Приклад 89

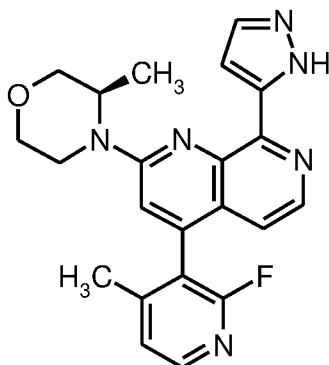
4-(2-Фторпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Проміжну сполуку 10 (0,25 г, 0,47 ммоль) солюбілізували в діоксані (2,5 мл). Однією порцією добавляли (2-фторпіридин-3-іл)боронову кислоту (0,20 г, 1,4 ммоль) з подальшим додаванням карбонату цезію (0,62 г, 1,90 ммоль) і комплексу $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ з дихлорметаном (77 мг, 0,094 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 4 годин в запаяній трубці при 110 °С. Потім реакційну суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Тверду речовину промивали дихлорметаном і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (суміш гексан/етилацетат/етанол). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в метанолі (3 мл) і добавляли 3 н. хлористоводневу кислоту (10 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при к.т. і потім підлугувували 3М розчином гідроксиду натрію. Суспензію фільтрували і промивали водою. Тверду речовину сушили при зниженому тиску при 60 °С. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 90 % (109 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 3,29-3,41 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 4,59-4,68 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,58-7,68 (m, 3H), 8,14-8,22 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,44-8,48 (m, 1H), 13,43 (br. s, 1H).

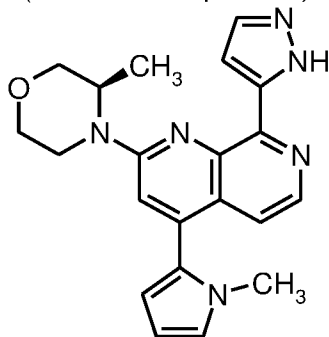
Приклад 90
4-(2-Фтор-4-метилпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



- Проміжну сполуку 10 (0,10 г, 0,19 ммоль) солюбілізували в діоксані (1 мл). Однією порцією добавляли (2-фтор-4-метилпіридин-3-іл)боронову кислоту (61 мг, 0,38 ммоль) з подальшим додаванням карбонату цезію (0,25 г, 0,76 ммоль) і комплексу $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ з дихлорметаном (31 мг, 0,038 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 4 годин в запаяній трубці при 110 °С. Потім реакційну суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в дихлорметані і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 47 % (36 мг).
- ^1H -ЯМР (400 МГц, XClOFORM-d): δ [м.ч.] = 1,47 (dd, 3H), 2,16 (d, 3H), 3,58 (td, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,90 – 3,95 (m, 2H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,37-4,46 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).

Приклад 91

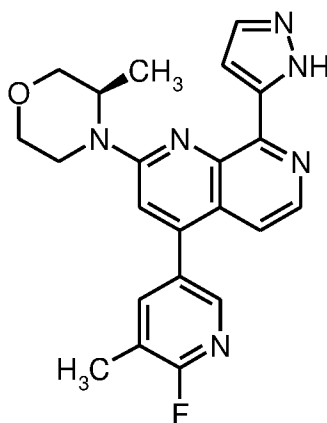
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



- Проміжну сполуку 10 (0,10 г, 0,19 ммоль), 1-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-пірол (79 мг, 0,38 ммоль), водн. карбонат калію (0,29 мл, 2 М) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 мг, 0,019 ммоль) солюбілізували в диметоксигетані (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 130 °С при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження до к.т. реакційну суміш сушили шляхом фільтрування і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в дихлорметані і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 53 % (39 мг).
- ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 3,28-3,39 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 4H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,59-4,68 (m, 1H), 6,22-6,28 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Приклад 92

4-(6-Фтор-5-метилпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

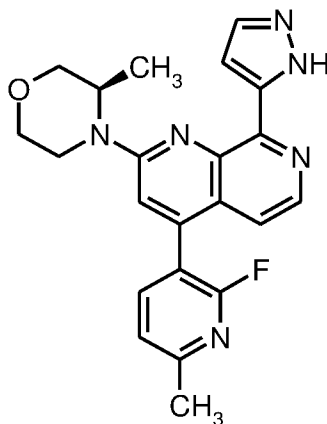


Проміжну сполуку 10 (0,075 г, 0,14 ммоль) солубілізували в діоксані (3,2 мл). Однією порцією добавляли (6-фтор-5-метилпіридин-3-іл)боронову кислоту (44 мг, 0,28 ммоль) з подальшим додаванням карбонату цезію (0,19 г, 0,59 ммоль) і комплексу $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ з дихлорметаном (11 мг, 0,014 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 4 годин в запаяній трубці при 110 °С. Потім реакційну суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (суміш гексан/етилацетат). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солубілізували в метанолі (1,5 мл) і добавляли 3 н. хлористоводневу кислоту (1,6 мл). Суміш перемішували протягом ночі при к.т. і потім підлугували 3М розчином гідроксиду натрію. Суспензію фільтрували і промивали водою. Тверду речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 20 % (11 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,30 (dd, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,36-3,39 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H).

Приклад 93

4-(2-Фтор-6-метилпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



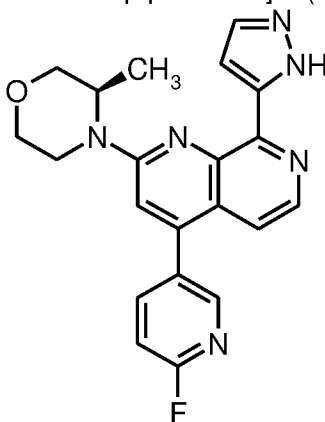
Проміжну сполуку 10 (0,075 г, 0,14 ммоль) солубілізували в діоксані (3,2 мл) під аргон. Однією порцією добавляли (2-фтор-6-метилпіридин-3-іл)боронову кислоту (44 мг, 0,28 ммоль) з подальшим додаванням карбонату цезію (0,19 г, 0,59 ммоль) і комплексу $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ з дихлорметаном (11 мг, 0,014 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 4 годин в запаяній трубці при 110 °С. Потім реакційну суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (суміш гексан/етилацетат). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солубілізували в метанолі (1 мл) і добавляли 3 н. хлористоводневу кислоту (1 мл). Суміш перемішували протягом ночі при к.т. і потім підлугували 3М розчином гідроксиду натрію. Суспензію фільтрували і промивали водою. Тверду речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 54 % (19 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,52-3,61

(m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 4,00-4,07 (m, 1H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,58-4,66 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Приклад 94

5 4-(6-Фторпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

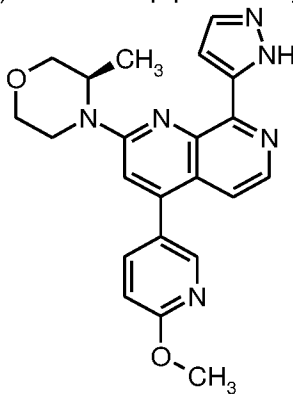


Проміжну сполуку-10 (0,075 г, 0,14 ммоль) солюбілізували в діоксані (3,2 мл) під аргонном. Однією порцією добавляли (6-фторпіридин-3-іл)боронову кислоту (40 мг, 0,28 ммоль) з подальшим додаванням карбонату цезію (0,19 г, 0,59 ммоль) і комплексу PdCl₂(dppf) з дихлорметаном (11 мг, 0,014 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 4 годин в запаяній трубці при 110 °С. Потім реакційну суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (суміш гексан/етилацетат). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в метанолі (1,4 мл) і добавляли 3 н. хлористоводневу кислоту (1,4 мл). Суміш перемішували протягом ночі при к.т. і потім підлюговували 3М розчином гідроксиду натрію. Суспензію фільтрували і промивали водою. Тверду речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 10 % (5 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,19-4,28 (m, 1H), 4,62-4,71 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 8,21-8,29 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 13,43 (br. s, 1H).

Приклад 95

4-(6-Метоксипіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



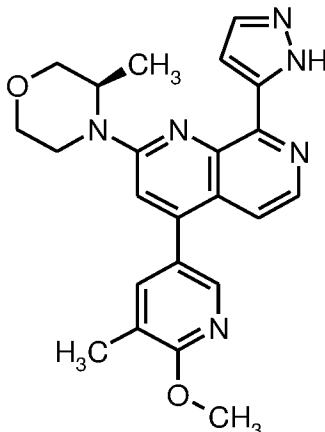
4-(6-Фторпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин (10 мг, 0,026 ммоль) солюбілізували в метанолі (3 мл) і суміш перемішували протягом ночі при 50 °С. Потім до суміші добавляли метилат натрію (7,1 мг, 0,13 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 18 годин при 50 °С. Реакційну суміш охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота) і зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 59 % (6,3 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,19-4,28 (m, 1H), 4,61-4,71 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,40 (d, 1H),

13,41 (br. s, 1H).

Приклад 96

4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



5

4-(6-Фтор-5-метилпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин (13 мг, 0,031 ммоль) солюбілізували в метанолі (3 мл) і суміш перемішували протягом ночі при 50 °С. Потім до суміші добавляли метилат натрію (8,3 мг, 0,16 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 18 годин при 50 °С. Метилат натрію

10

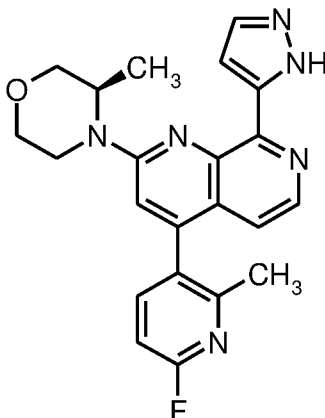
добавляли знову (8,3 мг, 0,16 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при 50 °С. Реакційну суміш охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Сирчу речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота) і зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 93 % (12 мг).

15

Приклад 97

4-(6-Фтор-2-метилпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

20



Проміжну сполуку-10 (0,075 г, 0,14 ммоль) солюбілізували в діоксані (3,2 мл) під аргонном. Однією порцією добавляли (6-фтор-2-метилпіридин-3-іл)боронову кислоту (44 мг, 0,28 ммоль) з подальшим додаванням карбонату цезію (0,19 г, 0,59 ммоль) і комплексу PdCl₂(dppf) з дихлорметаном (11 мг, 0,014 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 4 годин в запаєній трубці при 110 °С. Потім реакційну суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сирчу речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота) з наступною колонковою флеш-хроматографією (суміш гексан/етилацетат). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 68 % (41 мг).

25

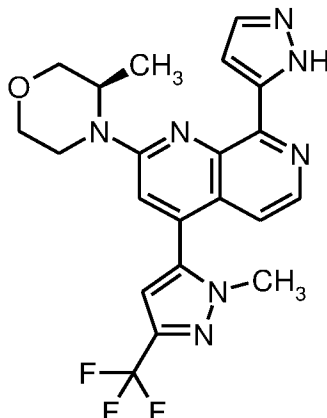
30

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,29 (t, 3H), 2,21 (d, 3H), 3,28-3,39 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,17-4,27 (m, 1H), 4,56-4,66 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,44 (br. s., 1H), 7,51 (d, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,94 (t, 1H), 8,29 (d,

1H), 13,43 (br. s, 1H).

Приклад 98

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



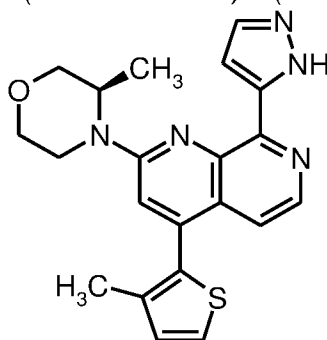
5

Проміжну сполуку 18 (0,060 г, 0,14 ммоль) солюбілізували в діоксані (3,3 мл) під аргонм. Однією порцією добавляли [1-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]боронову кислоту (56 мг, 0,28 ммоль) з подальшим додаванням карбонату цезію (0,19 г, 0,58 ммоль) і комплексу PdCl₂(dppf) з дихлорметаном (11 мг, 0,014 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 4 годин в запаяній трубці при 110 °С. Потім реакційну суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (суміш гексан/етилацетат) з наступною препаративною ТШХ (суміш гексан/МТВЕ). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в метанолі (1 мл) і добавляли 3 н. хлористоводневу кислоту (2 мл). Суміш перемішували протягом ночі при к.т. і потім підлугували 3М розчином гідроксиду натрію. Суспензію фільтрували і промивали водою. Тверду речовину сушили при зниженому тиску при 60 °С. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 6 % (4 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 4H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,19-4,27 (m, 1H), 4,59-4,68 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (br. s, 1H), 7,65 (br. s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,45 (br. s, 1H).

Приклад 99

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(3-метил-2-тієніл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



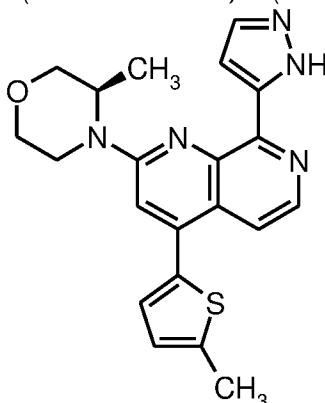
Проміжну сполуку 10 (0,075 г, 0,14 ммоль), (3-метилтіофен-2-іл)боронову кислоту (40 мг, 0,28 ммоль), водн. карбонат калію (0,21 мл, 2 М) і PdCl₂(PPh₃)₂ (10 мг, 0,019 ммоль) солюбілізували в диметоксітані (4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 130 °С при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження до к.т. реакційну суміш сушили шляхом фільтрування і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в метанолі (2 мл) і добавляли 3М хлористоводневу кислоту (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. і потім підлугували 3М розчином гідроксиду натрію. Суспензію фільтрували і промивали водою. Тверду речовину сушили при зниженому тиску при 60 °С. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 66 % (38 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,28-3,39 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,34 (d, 1H),

13,35 (br. s, 1H).

Приклад 100

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(5-метил-2-тієніл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

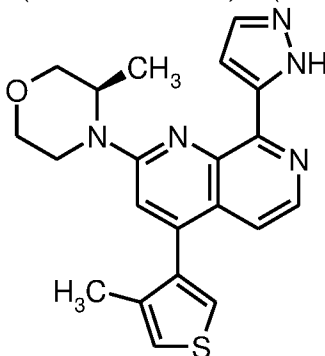


Проміжну сполуку 10 (0,075 г, 0,14 ммоль), (5-метилтіофен-2-іл)боронову кислоту (40 мг, 0,28 ммоль), водн. карбонат калію (0,21 мл, 2 М) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мг, 0,019 ммоль) солюбілізували в диметоксітані (4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 130 °С при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження до к.т. реакційну суміш сушили шляхом фільтрування і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в метанолі (2 мл) і добавляли 3М хлористоводневу кислоту (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. і потім підлугувували 3М розчином гідроксиду натрію. Суспензію фільтрували і промивали водою. Тверду речовину сушили при зниженому тиску при 60 °С. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 67 % (39 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,28 (d, 3H), 2,57 (d, 3H), 3,28-3,39 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,40 (br. s, 1H).

Приклад 101

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(4-метил-3-тієніл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

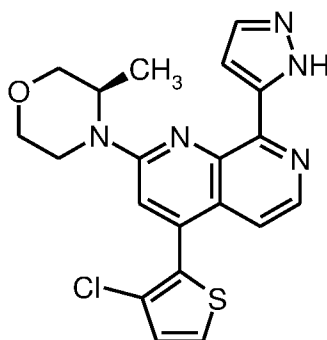


Проміжну сполуку 10 (0,075 г, 0,14 ммоль), (4-метилтіофен-3-іл)боронову кислоту (40 мг, 0,28 ммоль), водн. карбонат калію (0,21 мл, 2 М) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мг, 0,019 ммоль) солюбілізували в диметоксітані (4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 130 °С при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження до к.т. реакційну суміш сушили шляхом фільтрування і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в дихлорметані (2 мл) і добавляли 3М хлористоводневу кислоту (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. і потім підлугувували 3М розчином гідроксиду натрію і три рази екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 76 % (45 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 2,03 (d, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,77-3,84 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 4,57-4,67 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 13,40 (br. s, 1H).

Приклад 102

4-(3-Хлор-2-тієніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

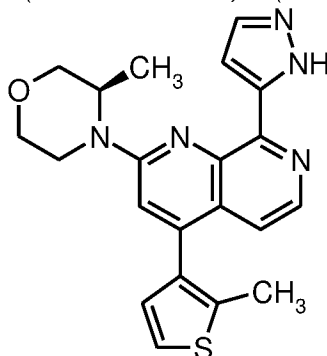


Проміжну сполуку 10 (0,075 г, 0,14 ммоль), (3-хлортіофен-2-іл)боронову кислоту (46 мг, 0,28 ммоль), водн. карбонат калію (0,21 мл, 2 М) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мг, 0,019 ммоль) солюбілізували в диметоксietані (4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 130 °С при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження до к.т. реакційну суміш сушили шляхом фільтрування і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (ацетонітрил/вода/гідроксид амонію). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в метанолі (2 мл) і добавляли 3М хлористоводневу кислоту (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. і потім підлугувували 3М розчином гідроксиду натрію. Суспензію фільтрували і промивали водою. Тверду речовину сушили при зниженому тиску при 60 °С. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 4 % (2 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 3,34-3,39 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Приклад 103

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(2-метил-3-тієніл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

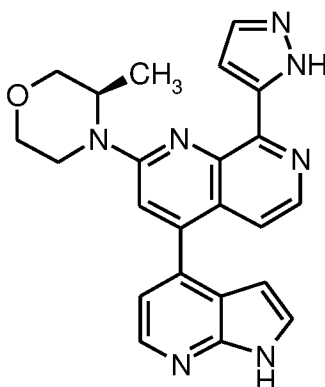


Проміжну сполуку 10 (0,10 г, 0,19 ммоль), складний пінаколовий ефір 2-метилтіофен-3-боронової кислоти (85 мг, 0,38 ммоль), водн. карбонат калію (0,28 мл, 2 М) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 мг, 0,019 ммоль) солюбілізували в диметоксietані (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 130 °С при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження до к.т. реакційну суміш сушили шляхом фільтрування і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в метанолі (2 мл) і добавляли концентровану хлористоводневу кислоту (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. і потім підлугувували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 48 % (37 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,28 (d, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 8,31 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Приклад 104

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1,7-нафтиридин

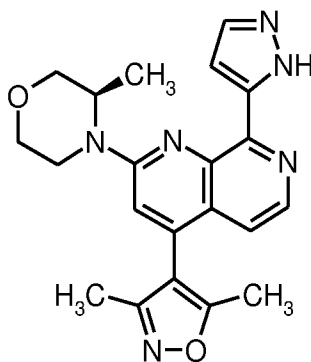


Проміжну сполуку 10 (0,075 г, 0,14 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин (69 мг, 0,28 ммоль), водн. карбонат калію (0,21 мл, 2 M) і PdCl₂(PPh₃)₂ (10 мг, 0,019 ммоль) солюбілізували в диметоксіетані (4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 130 °C при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження до к.т. реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували дихлорметаном і етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в метанолі (2 мл) і добавляли концентровану хлористоводневу кислоту (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. і потім підлюговували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 71 % (43 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,31 (d, 3H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,58-4,67 (m, 1H), 6,13-6,18 (m, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,63-7,67 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 11,96 (br. s, 1H), 13,44 (br. s, 1H).

Приклад 105

4-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



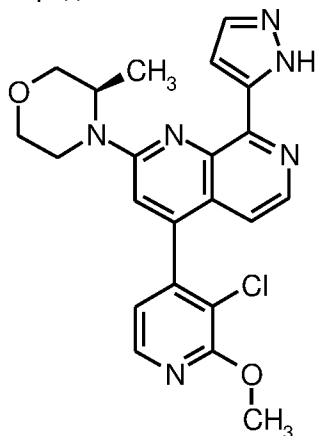
Проміжну сполуку 10 (0,075 г, 0,14 ммоль), 3,5-диметилізоксазол-4-боронову кислоту (40 мг, 0,28 ммоль), водн. карбонат калію (0,21 мл, 2 M) і PdCl₂(PPh₃)₂ (10 мг, 0,019 ммоль) солюбілізували в диметоксіетані (4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 130 °C при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження до к.т. реакційну суміш розбавляли водою і фільтрували. Тверду речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в метанолі (2 мл) і добавляли концентровану хлористоводневу кислоту (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т. і потім підлюговували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 42 % (24 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,43 (br. s, 1H).

Приклад 106

4-(3-Хлор-2-метоксипіридин-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-

нафтиридин

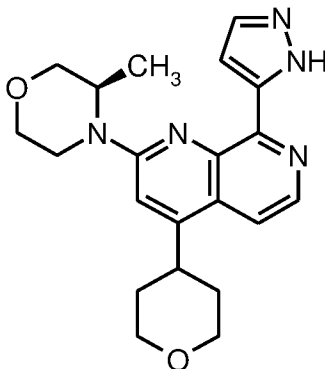


Проміжну сполуку 10 (0,075 г, 0,14 ммоль), 3-хлор-2-метоксипіридин-4-боронову кислоту (53 мг, 0,28 ммоль), водн. карбонат калію (0,21 мл, 2 М) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мг, 0,019 ммоль) солюбілізували в диметоксетані (4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 130 °С при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження до к.т. реакційну суміш розбавляли водою і фільтрували. Тверду речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в метанолі (2 мл) і добавляли концентровану хлористоводневу кислоту (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували 2 години при к.т. і потім підлюговували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 22 % (14 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,25-1,33 (m, 3H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,55-4,64 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 8,25-8,34 (m, 2H), 13,42 (br. s, 1H).

Приклад 107

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,7-нафтиридин



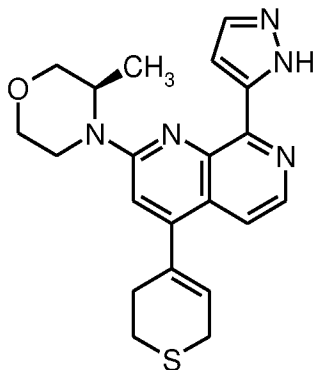
Проміжну сполуку 18 (0,10 г, 0,22 ммоль) і складний пінаколовий ефір 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти (95 мг, 0,43 ммоль) солюбілізували в діоксані (5 мл). Послідовно добавляли карбонат цезію (0,28 г, 0,87 ммоль) і комплекс $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ з дихлорметаном (18 мг, 0,021 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 4 годин в запаяній трубці при 110 °С. Добавляли складний пінаколовий ефір 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти (53 мг, 0,22 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 48 годин при 110 °С. Потім реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сиру суміш солюбілізували в дихлорметані (6 мл) і добавляли 1М хлористоводневу кислоту (1,2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і підлюговували, використовуючи насичений розчин гідрокарбонату натрію. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину (42 мг) солюбілізували в метанолі (2 мл) і гідрували в автоклаві (10,5 бар) при к.т. протягом 18 годин, використовуючи 10 % Pd/C (20 мг). Реакційну суміш фільтрували

через целіт® і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (суміш гексан/етилацетат) і зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 10 % (11 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,26 (d, 3H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,89 (qd, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,79-3,84 (m, 1H), 3,96-4,09 (m, 3H), 4,19 (d, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,36 (br. s., 1H).

Приклад 108

4-(3,6-Дигідро-2H-тіопіран-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

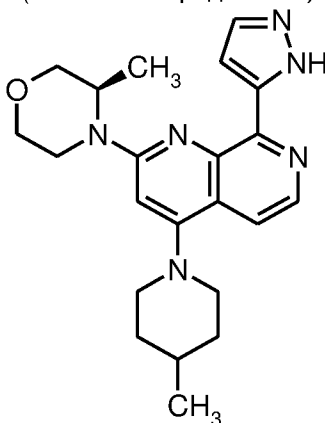


Проміжну сполуку 10 (0,30 г, 0,53 ммоль), 2-(3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (0,25 г, 1,1 ммоль), водн. карбонат калію (0,85 мл, 2 М) і PdCl₂(PPh₃)₂ (40 мг, 0,056 ммоль) солюбілізували в диметоксietані (12 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 130 °С при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження до к.т. реакційну суміш сушили шляхом фільтрування і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в дихлорметані і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 45 % (100 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,27 (d, 3H), 2,56-2,62 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 2H), 3,55 (td, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,81 (d, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,57-4,64 (m, 1H), 6,00-6,04 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (br. s., 1H), 8,34 (d, 1H), 13,38 (br. s., 1H).

Приклад 109

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(4-метилпіперидин-1-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



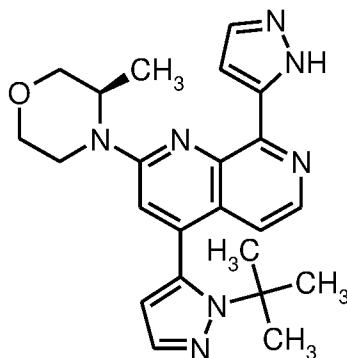
Проміжну сполуку 10 (0,075 г, 0,14 ммоль) солюбілізували в N-метил-2-піролідоні (2 мл) і добавляли 4-метилпіперидин (0,061, 51 мг, 0,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до к.т., розбавляли етилацетатом і промивали напівнасиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,98 (d, 3H), 1,21 (d, 4H), 1,35-1,49 (m, 2H), 1,49-1,63 (m, 1H), 1,75 (d, 2H), 2,69-2,82 (m, 2H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,39-3,50 (m, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,77 (d,

1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,52 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 13,31 (br. s., 1H).

Приклад 110

4-(1-Трет-бутил-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

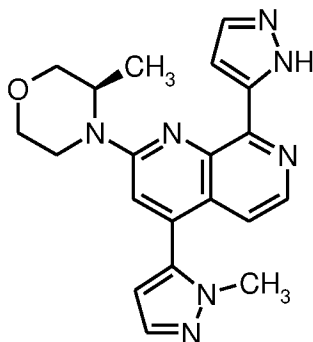


Проміжну сполуку 10 (0,1 г, 0,19 ммоль), складний пінаколовий ефір 1-трет-бутил-1H-піразол-5-боронової кислоти (95 мг, 0,038 ммоль), водн. карбонат калію (0,81 мл, 2 М) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 мг, 0,019 ммоль) солюбілізували в диметоксіетані (7 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 130 °С при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження до к.т. реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і сушили шляхом фільтрування і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил/вода/мурашина кислота). Об'єднані фракції концентрували при зниженому тиску, солюбілізували в метанолі (2 мл) і добавляли концентровану хлористоводневу кислоту (1 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при к.т. і потім гасили насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу три рази екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 18 % (15 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,21-1,31 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,17-4,27 (m, 1H), 4,56-4,65 (m, 1H), 6,34-6,40 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 8,30-8,35 (m, 1H), 13,44 (br. s, 1H).

Приклад 111

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Проміжну сполуку 10 (0,5 г, 0,95 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (415 мг, 1,9 ммоль), водн. карбонат калію (1,4 мл, 2 М) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (67 мг, 0,094 ммоль) солюбілізували в диметоксіетані (60 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при 130 °С при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження до к.т. реакційну суміш фільтрували через силіконовий фільтр і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (суміш гексан/етилацетат/етанол). Цільові фракції концентрували при зниженому тиску і солюбілізували в конц. сірчаній кислоті (5 мл). Суміш перемішували протягом 3 год. при к.т. Суміш потім виливали на лід і підлугували, використовуючи твердий гідрокарбонат натрію. Суспензію фільтрували і тверду речовину перемішували з етанолом при 40 °С, відфільтровували і сушили при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 78 % (0,28 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,68-

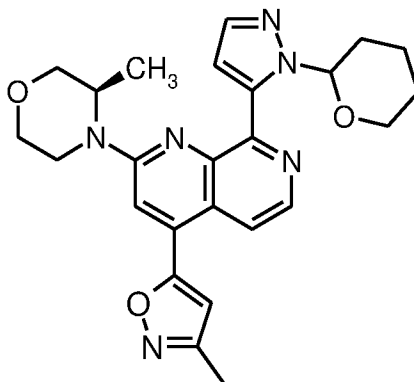
3,77 (m, 4H), 3,79-3,86 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 4,60-4,69 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H).

Приклад 112

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

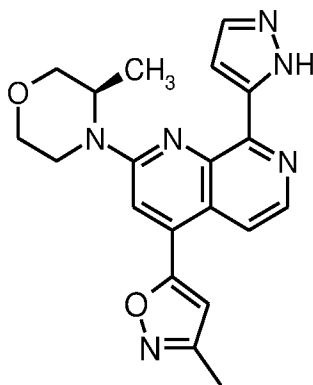
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 79 мг (0,38 ммоль) 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2-оксазолу, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл MeCN і 1,0 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 160 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 6,7 мл метанолу і 0,35 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 4 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

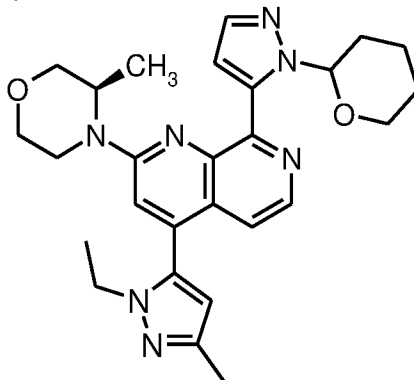
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 2,40 (3H), 3,37 (1H), 3,51-3,64 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,00-4,11 (1H), 4,23 (1H), 4,58-4,72 (1H), 7,22 (1H), 7,36-7,44 (1H), 7,59-7,67 (1H), 7,79 (1H), 7,92 (1H), 8,43 (1H), 13,36-13,48 (1H).

Приклад 113

4-(1-Етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

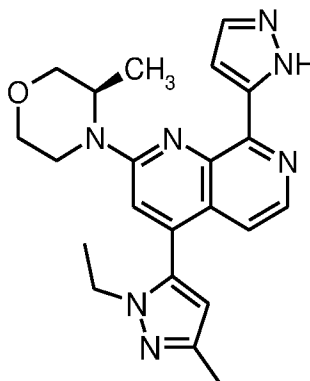
4-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 90 мг (0,38 ммоль) 1-етил-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл MeCN і 1,0 мл води дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 127 мг сирого 4-(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 2,5 мл метанолу і 0,26 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 18 мг (0,04 ммоль) цільового продукту.

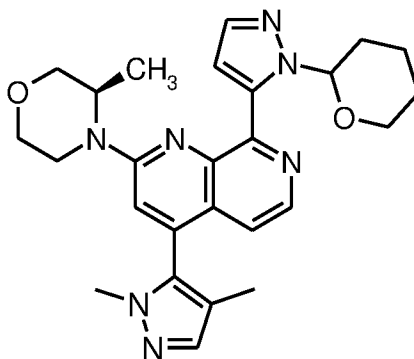
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,20 (3H), 1,29 (3H), 2,28 (3H), 3,51-3,63 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 3,89 (2H), 4,05 (1H), 4,22 (1H), 4,63 (1H), 6,33 (1H), 7,24 (1H), 7,43 (1H), 7,54 (1H), 7,64 (1H), 8,35 (1H), 13,44 (1H).

Приклад 114

4-(1,4-Диметил-1Н-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

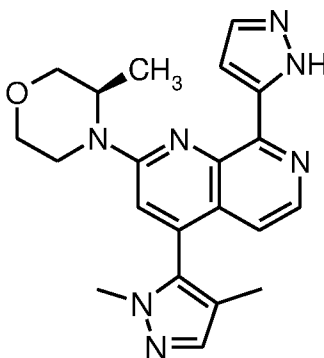
4-(1,4-диметил-1Н-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 53 мг (0,38 ммоль) 1(1,4-диметил-1H-піразол-5-іл)боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл MeCN і 1,0 мл води дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(1,4-диметил-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 102 мг сирого 4-(1,4-диметил-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 4,2 мл метанолу і 0,22 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 12 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

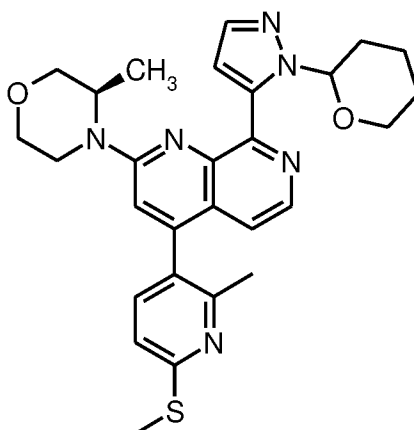
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 1,88 (3H), 3,49-3,69 (4H), 3,69-3,76 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,25 (1H), 4,64 (1H), 7,05 (1H), 7,44 (1H), 7,50 (1H), 7,58 (1H), 7,65 (1H), 8,35 (1H), 13,44 (1H).

Приклад 115

4-[2-Метил-6-(метилсульфаніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

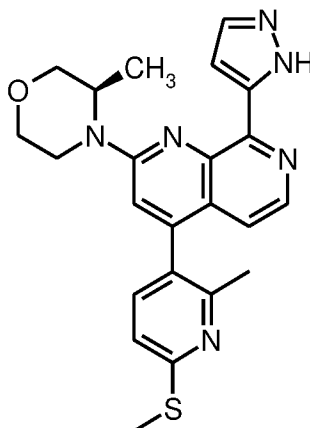
4-[2-метил-6-(метилсульфаніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 75 мг (0,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 26 мг (0,14 ммоль) [2-метил-6-(метилсульфаніл)піридин-3-іл]боронової кислоти, 11 мг (0,014 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 49 мг (0,36 ммоль) карбонату калію в 3,0 мл MeCN і 1,0 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[2-метил-6-(метилсульфаніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 119 мг сирого 4-[2-метил-6-(метилсульфаніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 5,5 мл метанолу і 0,23 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 15 мг (0,04 ммоль) цільового продукту.

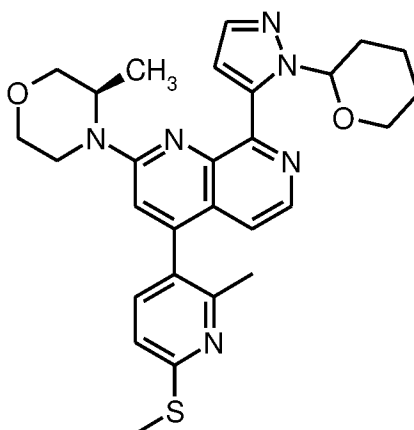
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 2,24 (3H), 2,55-2,63 (3H), 3,49-3,64 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 3,98-4,13 (1H), 4,22 (1H), 4,61 (1H), 7,05 (1H), 7,32 (1H), 7,37-7,53 (2H), 7,53-7,70 (2H), 8,30 (1H), 13,42 (1H).

Приклад 116

4-[2-Метил-6-(S-метилсульфонімідоіл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

4-[2-метил-6-(метилсульфаніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

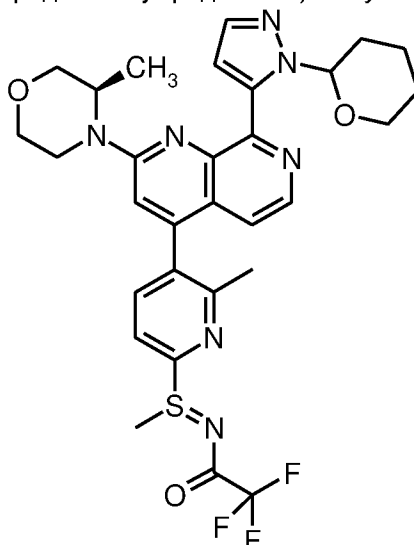


Суспензію 250 мг (0,47 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 87 мг (0,47 ммоль) [2-метил-6-(метилсульфаніл)піридин-3-іл]боронової кислоти, 38 мг (0,047 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 164 мг (1,19 ммоль) карбонату калію в 10,0 мл MeCN і 3,3 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт: від 100 % Hex до 100 % EtOAc) з одержанням 170 мг (0,33 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,15-1,35 (3H), 1,46 (2H), 1,52-1,69 (1H), 1,88-2,07 (2H), 2,25 (3H), 2,30-2,45 (1H), 2,56-2,64 (3H), 3,14-3,29 (2H), 3,39-3,55 (1H), 3,58-3,68 (1H), 3,68-3,82 (2H), 3,97 (1H), 4,18 (1H), 4,52 (1H), 6,08-6,22 (1H), 6,93-7,06 (1H), 7,10 (1H), 7,32 (1H), 7,37-7,48 (1H), 7,56-7,68 (2H), 8,33 (1H).

Стадія b:

2,2,2-трифтор-N-[метил(6-метил-5-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}піридин-2-іл)-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід

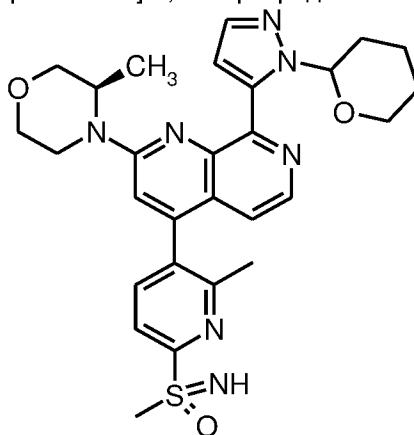


В атмосфері аргону розчин 43 мг (0,38 ммоль) 2,2,2-трифторацетаміду в 0,20 мл ТГФ по краплях добавляли до розчину 24 мг (0,25 ммоль) трет-бутилату натрію в 0,25 мл ТГФ таким чином, що температура суміші залишалася нижчою 10 °С. Слідом за цим до перемішуваної суміші по краплях добавляли свіжоприготовлений розчин 47 мг (0,16 ммоль) 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну в 0,25 мл ТГФ таким чином, що температура суміші залишалася нижчою 10 °С. Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин при 10 °С. На закінчення, до перемішуваної суміші по краплях добавляли розчин 130 мг (0,25 ммоль) 4-[2-метил-6-(метилсульфаніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 0,8 мл ТГФ таким чином, що температура суміші залишалася

нижчою 10 °С. Суміш перемішували протягом 3 годин при 10 °С і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Вміст розбавляли 1,0 мл толуолу при охолодженні і добавляли водний розчин 32 мг (0,25 ммоль) сульфату натрію в 0,9 мл води таким чином, що температура суміші залишалася нижчою 15 °С. Вміст три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали водним розчином хлориду натрію, фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат) з одержанням 28 мг цільового продукту, що містить незначну кількість домішок.

Стадія с:

4-[2-метил-6-(S-метилсульфонімідоїл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

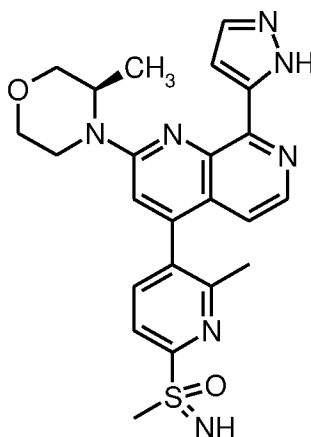


28 мг (0,045 ммоль) 2,2,2-трифтор-N-[метил(6-метил-5-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}піридин-2-іл)-л⁴-

сульфаніліден]ацетаміду розчиняли в 0,87 мл метанолу. До цього розчину добавляли 0,31 мл води. Значення рН доводили до 10,5 шляхом додавання водного розчину гідроксиду калію (25 %). Добавляли 23 мг (0,038 ммоль) оксону® і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Добавляли додаткову кількість 23 мг (0,038 ммоль) оксону®. Значення рН доводили до 10,5 шляхом додавання водного розчину гідроксиду калію (25 %). Вміст перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Вміст фільтрували і значення рН фільтрату доводили до 6-7 шляхом додавання 1 н. водного розчину хлороводню. Суміш розбавляли водним розчином хлориду натрію і екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні фази промивали водним розчином сульфату натрію (10 %), фільтрували з використанням фільтра Ватмана, і концентрували з одержанням 10 мг сирого продукту, який використовували без додаткової очистки.

Стадія d:

4-[2-метил-6-(S-метилсульфонімідоїл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 10 мг сирого 4-[2-метил-6-(S-метилсульфонімідоїл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії с в 1,0 мл метанолу і 0,02 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату

натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 2 мг (0,004 ммоль) цільового продукту.

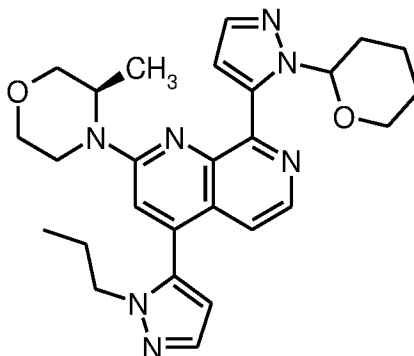
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,23-1,40 (3H), 2,22-2,41 (3H), 3,25 (3H), 3,38 (1H), 3,46-3,65 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,13-4,32 (1H), 4,53 (1H), 4,62 (1H), 6,91-7,11 (1H), 7,46 (1H), 7,58 (1H), 7,66 (1H), 7,99-8,17 (2H), 8,31 (1H).

Приклад 117

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1-пропіл-1H-піразол-5-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

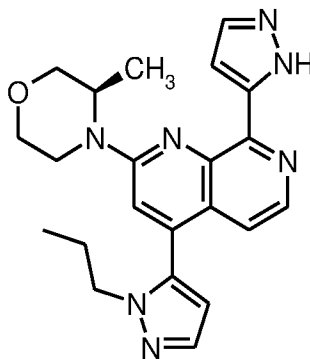
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1-пропіл-1H-піразол-5-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 75 мг (0,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 34 мг (0,14 ммоль) 1-пропіл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу, 11 мг (0,014 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) і 49 мг (0,36 ммоль) карбонату калію в 3,0 мл MeCN і 1,0 мл води дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1-пропіл-1H-піразол-5-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 110 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1-пропіл-1H-піразол-5-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 5,4 мл метанолу і 0,23 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 11 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

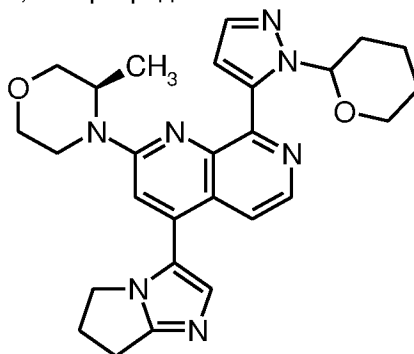
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 0,64 (3H), 1,29 (3H), 1,63 (2H), 3,34 (1H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,82 (1H), 3,89-4,02 (2H), 4,02-4,12 (1H), 4,23 (1H), 4,63 (1H), 6,55 (1H), 7,21 (1H), 7,44 (1H), 7,57 (1H), 7,60-7,74 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Приклад 118

4-(6,7-Дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

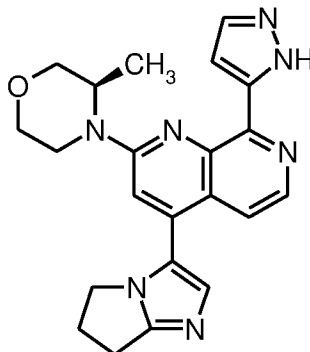
- 5 4-(6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



- 10 Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 57 мг (0,38 ммоль) 6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-3-ілборонової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл MeCN і 1,0 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

- 15 4-(6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



- 25 Розчин 166 мг сирого 4-(6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 3,2 мл метанолу і 0,34 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 1 мг (0,002 ммоль) цільового продукту.

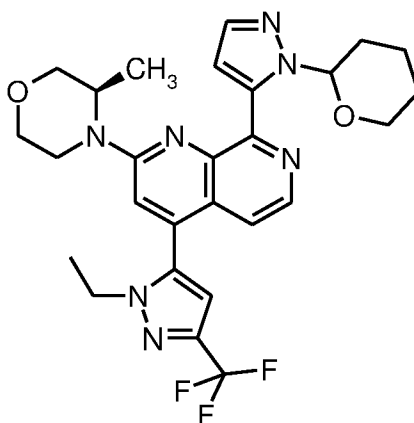
- 30 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,19-1,42 (3H), 2,54-2,71 (2H), 2,81-3,00 (2H), 3,58 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 3,97-4,15 (3H), 4,21 (1H), 4,63 (1H), 7,29-7,51 (3H), 7,64 (1H), 7,78 (1H), 8,37 (1H), 13,42 (1H).

Приклад 119

4-[1-Етил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-5-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

- 35 Стадія а:

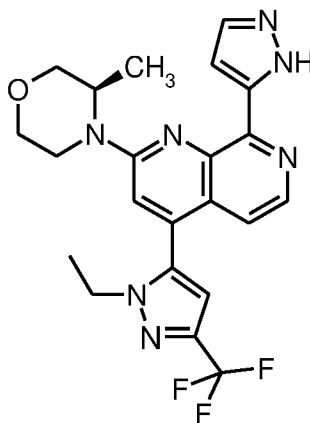
4-[1-етил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-5-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 75 мг (0,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 30 мг (0,14 ммоль) [1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]боронової кислоти, 11 мг (0,014 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 49 мг (0,36 ммоль) карбонату калію в 3,0 мл MeCN і 1,0 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 118 мг сирого 4-[1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 5,2 мл метанолу і 0,22 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очистник: основні умови) з одержанням 1 мг (0,002 ммоль) цільового продукту.

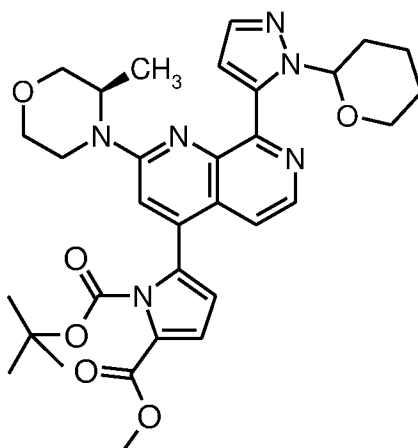
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,11-1,38 (6H), 3,36 (1H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,07 (3H), 4,24 (1H), 4,64 (1H), 7,10 (1H), 7,17 (1H), 7,36-7,48 (1H), 7,66 (1H), 7,72 (1H), 8,36 (1H), 13,40 (1H).

Приклад 120

Метил-5-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}-1H-пірол-2-карбоксилат

Стадія а:

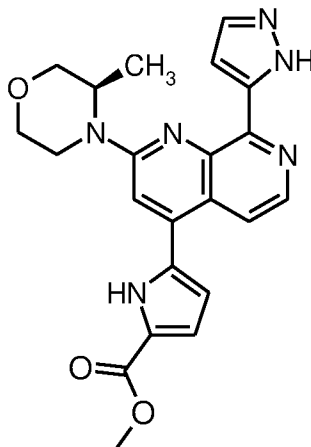
1-трет-бутил-2-метил-5-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}-1H-пірол-1,2-дикарбоксилат



Суспензію 75 мг (0,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 38 мг (0,14 ммоль) [1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-(метоксикарбоніл)-1H-пірол-2-іл]боронової кислоти, комплексу 11 мг (0,014 ммоль) [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 49 мг (0,36 ммоль) карбонату калію в 3,0 мл MeCN і 1,0 мл води дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

метил-5-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}-1H-пірол-2-карбоксилат



Розчин 115 мг сирого 1-трет-бутил-2-метил-5-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл]-1H-пірол-1,2-дикарбоксилату зі стадії а в 5,5 мл метанолу і 0,23 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 5 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

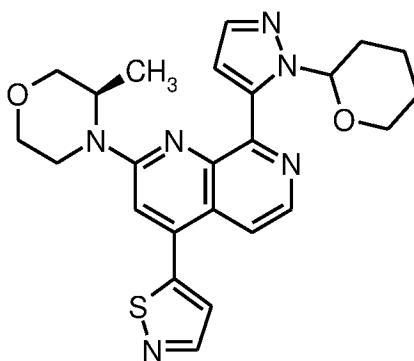
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,32 (3H), 3,36-3,44 (1H), 3,52-3,65 (1H), 3,72 (1H), 3,78-3,93 (4H), 3,99-4,16 (1H), 4,24 (1H), 4,66 (1H), 6,72 (1H), 7,03 (1H), 7,39 (1H), 7,49-7,59 (1H), 7,59-7,70 (1H), 7,84 (1H), 8,38 (1H), 12,60 (1H), 13,40 (1H).

Приклад 121

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(1,2-тіазол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

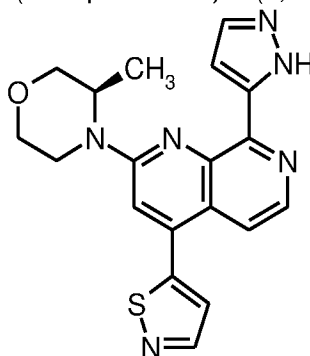
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-4-(1,2-тіазол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 80 мг (0,38 ммоль) 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2-тіазолу, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,3 мл діоксану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(1,2-тіазол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 155 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-4-(1,2-тіазол-5-іл)-1,7-нафтирину зі стадії а в 1,5 мл метанолу і 0,39 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 5 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

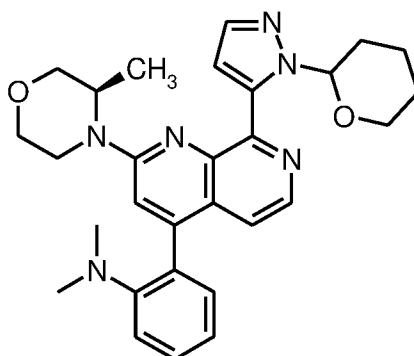
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,31 (3H), 3,40 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,17-4,34 (1H), 4,59-4,83 (1H), 7,41 (1H), 7,57-7,75 (3H), 7,89 (1H), 8,40 (1H), 8,80 (1H), 13,39 (1H).

Приклад 122

N,N-диметил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}анілін

Стадія а:

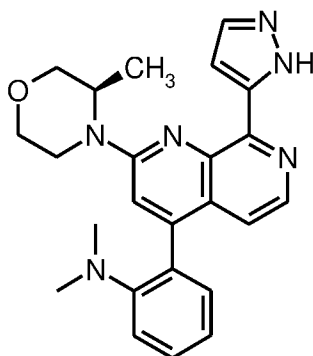
N,N-диметил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}анілін



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 63 мг (0,38 ммоль) [2-(диметиламіно)феніл]боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

N, N-диметил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}анілін



Розчин 180 мг сирого N, N-диметил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}аніліну зі стадії а в 1,7 мл метанолу і 0,42 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 40 мг (0,10 ммоль) цільового продукту.

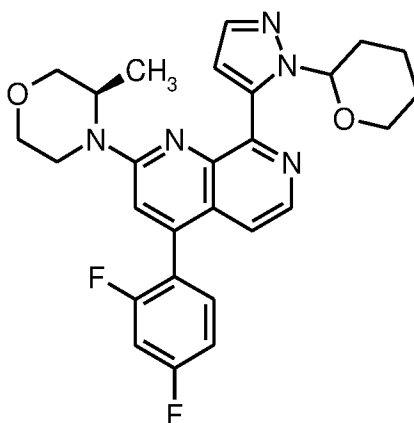
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,28 (3H), 2,45 (6H), 3,60 (1H), 3,70-3,78 (1H), 3,78-3,86 (1H), 3,97-4,12 (1H), 4,21 (1H), 4,59 (1H), 7,03-7,19 (2H), 7,19-7,29 (2H), 7,36-7,54 (3H), 7,64 (1H), 8,25 (1H), 13,40 (1H).

Приклад 123

4-(2,4-Дифторфеніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

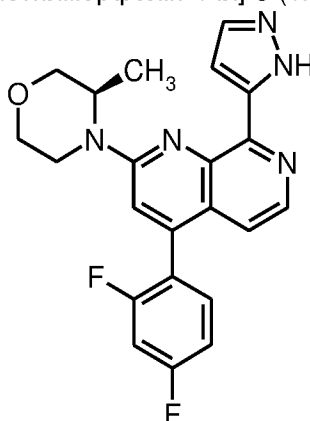
4-(2,4-дифторфеніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 60 мг (0,38 ммоль) (2,4-дифторфеніл)боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 90 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(2,4-дифторфеніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 126 мг сирого 4-(2,4-дифторфеніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 5,7 мл метанолу і 0,26 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 12 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

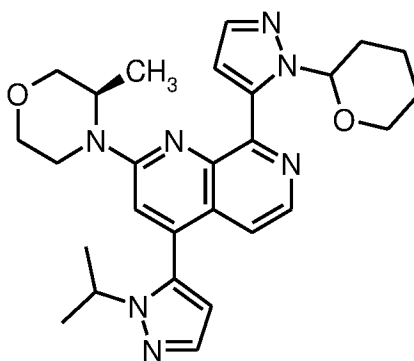
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 3,38 (1H), 3,57 (1H), 3,68-3,75 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,22 (1H), 4,64 (1H), 7,17 (1H), 7,31-7,38 (1H), 7,42 (1H), 7,49-7,58 (2H), 7,60-7,70 (2H), 8,32 (1H), 13,18 (1H).

Приклад 124

4-(1-ізопропіл-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

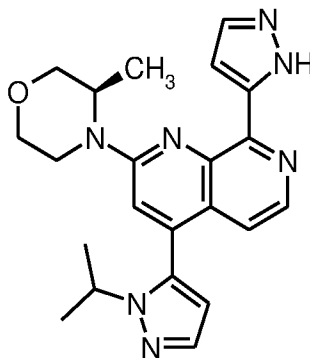
4-(1-ізопропіл-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 58 мг (0,38 ммоль) (1-ізопропіл-1H-піразол-5-іл)боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 2,0 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 60 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(1-ізопропіл-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 126 мг сирого 4-(1-ізопропіл-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 4,0 мл метанолу і 0,20 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 14 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

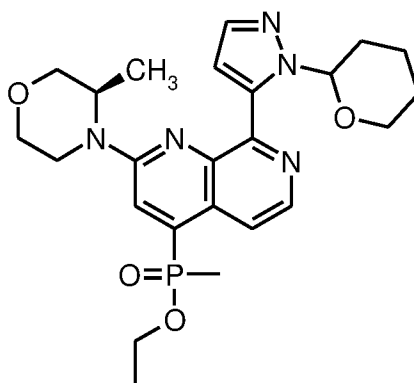
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,32 (9H), 3,59 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,13-4,31 (2H), 4,52-4,74 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,43 (1H), 7,54 (1H), 7,66 (1H), 7,71 (1H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Приклад 125

Етилметил{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}фосфінат

Стадія а:

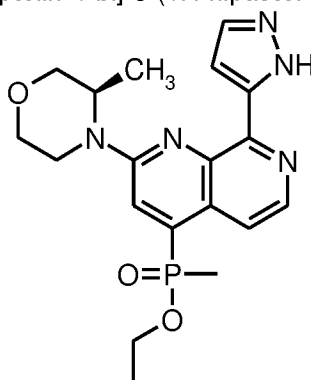
етилметил{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}фосфінат



Суміш 250 мг (0,47 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 53 мг (0,47 ммоль) етилметилфосфіату, 2 мг (0,009 ммоль) ацетату паладію(II), 6 мг (0,01 ммоль) 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену і 0,11 мл (0,62 ммоль) етилдіізопропіламіну в 2,1 мл ДМФА і 0,24 мл 1,2-диметоксietану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і потім при 110 °С протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу насичували твердим хлоридом натрію і екстрагували сумішшю ТГФ і етилацетату (1:1). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

етилметил{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}фосфіат



Розчин 310 мг сирого етилметил{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}фосфіату зі стадії а в 2,9 мл метанолу і 0,75 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 15 мг передбачуваної солі цільового продукту. Речовину переносили в 13 мл етилацетату і 2 мл насиченого водного розчину хлориду натрію і суміш перемішували протягом 15 хвилин. Суміш фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням 8 мг (0,02 ммоль) цільового продукту.

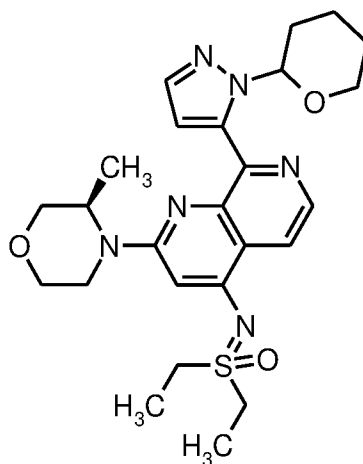
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,18-1,28 (3H), 1,28-1,37 (3H), 1,81-1,97 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H), 3,88-3,98 (1H), 4,00-4,12 (2H), 4,12-4,21 (1H), 4,60 (1H), 7,37 (1H), 7,65 (1H), 7,80 (1H), 8,11 (1H), 8,33-8,51 (1H), 13,45 (1H).

Приклад 126

4-{[діетил(оксидо)-λ⁶-сульфаніліден]аміно}-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

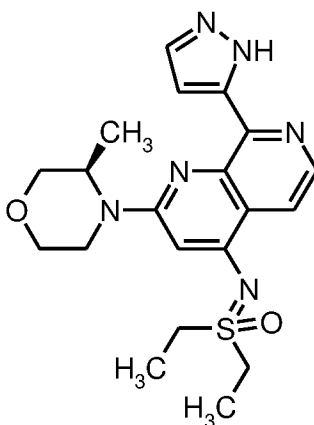
4-{[діетил(оксидо)-λ⁶-сульфаніліден]аміно}-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Під аргоном 8 мг (0,014 ммоль) 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену і 7 мг (0,007 ммоль) трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) добавляли до суміші 75 мг (0,142 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 22 мг (0,19 ммоль) (S-етилсульфонімідоїл)етану і 69 мг (0,21 ммоль) карбонату цезію в 0,67 мл толуолу. Суміш перемішували при 110 °C протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки.

Стадія b:

4-{[діетил(оксидо)-λ⁶-сульфаніліден]аміно}-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



0,14 мл (0,29 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 71 мг сирого 4-{[діетил(оксидо)-λ⁶-сульфаніліден]аміно}-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину в 3,2 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлугували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 25 мг (0,06 ммоль) цільового продукту.

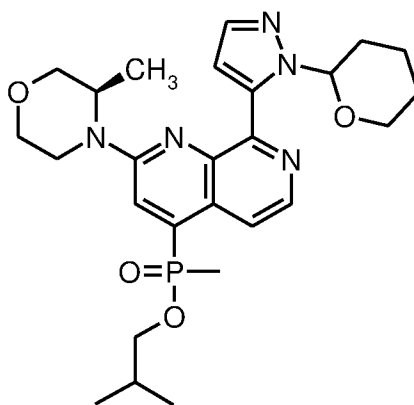
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,25 (3H), 1,29-1,40 (6H), 3,20-3,31 (1H), 3,48-3,67 (5H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 3,94-4,14 (2H), 4,39 (1H), 6,84 (s, 1H), 7,34 (1H), 7,60 (1H), 7,88 (1H), 8,29 (1H), 13,35 (1H).

Приклад 127

Ізобутилметил{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}фосфінат

Стадія a:

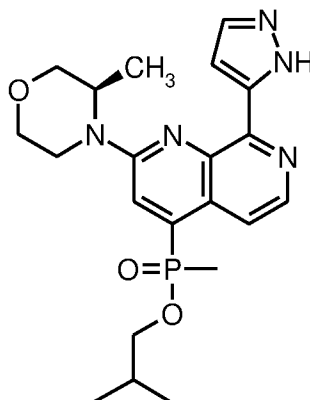
ізобутилметил{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}фосфінат



Суміш 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 26 мг (0,19 ммоль) складного ізобутилового ефіру метилфосфонової кислоти, 1 мг (0,004 ммоль) ацетату паладію(II), 2 мг (0,004 ммоль) 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену і 0,01 мл (0,25 ммоль) етилдіізопропіламіну в 0,9 мл ДМФА і 0,1 мл 1,2-диметоксіетану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і потім при 110 °С протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу насичували твердим хлоридом натрію і екстрагували сумішшю ТГФ і етилацетату (1:1). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

ізобутилметил{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}фосфінат



Розчин 135 мг сирого ізобутилметил{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}фосфінату зі стадії а в 1,2 мл метанолу і 0,3 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 26 мг (0,06 ммоль) цільового продукту.

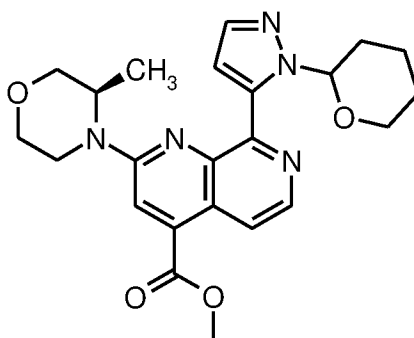
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,88 (6H), 1,31 (3H), 1,90 (3H), 3,30-3,45 (1H), 3,52-3,64 (2H), 3,72 (1H), 3,76-3,91 (2H), 4,07 (1H), 4,11-4,27 (2H), 4,47-4,71 (1H), 7,37 (1H), 7,64 (1H), 7,79 (1H), 8,10 (1H), 8,44 (1H), 13,41 (1H).

Приклад 128

2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}пропан-2-ол

Стадія а:

метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилат

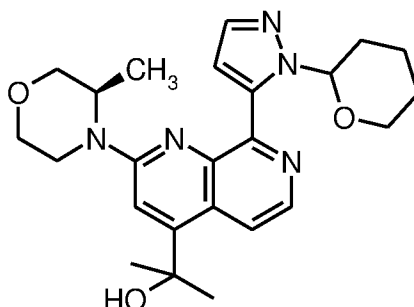


В автоклаві суміш 2527 мг (4,79 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 203 мг (0,48 ммоль) 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану, 108 мг (0,48 ммоль) ацетату паладію(II) і 1,3 мл триетиламіну (9,6 ммоль) в 34 мл ДМФА і 18 мл метанолу продували монооксидом вуглецю при кімнатній температурі. Тиск монооксиду вуглецю в автоклаві піднімали до 16,5 бар і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Тиск в автоклаві скидали і потім піднімали монооксидом вуглецю до 20,9 бар. Суміш перемішували при 80 °С протягом 20 годин. Тиск в автоклаві скидали і після охолодження суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт: від 100 % Hex до 100 % EtOAc) з одержанням 1537 мг (3,51 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,22 (3H), 1,35-1,52 (2H), 1,52-1,72 (1H), 1,82-2,05 (2H), 2,28-2,45 (1H), 3,14-3,31 (2H), 3,43-3,57 (1H), 3,57-3,85 (3H), 3,91-4,05 (4H), 4,12 (1H), 4,40-4,61 (1H), 5,90-6,18 (1H), 6,89 (1H), 7,59-7,68 (1H), 7,86 (1H), 8,19 (1H), 8,47 (1H).

Стадія b:

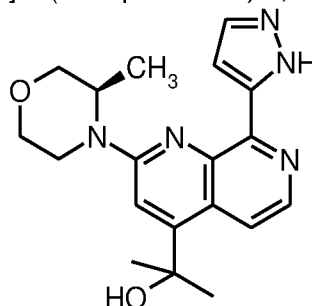
2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}пропан-2-ол



0,23 мл (0,69 ммоль) 3,0 М розчину метилброміду магнію в діетиловому ефірі по краплях добавляли до перемішаного розчину 100 мг (0,23 ммоль) метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилату в 3,8 мл ТГФ при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин і потім льодяну баню видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 150 хвилин. Суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія c:

2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}пропан-2-ол



Розчин 91 мг сирого 2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-

піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл]пропан-2-олу зі стадії b в 1,8 мл метанолу і 0,21 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 14 мг (0,04 ммоль) цільового продукту.

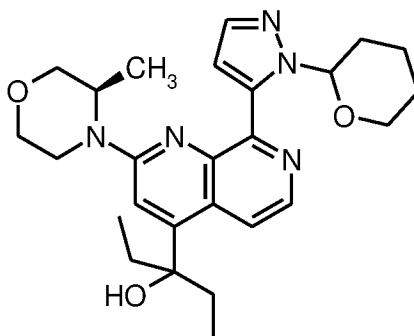
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,28 (3H), 1,69 (6H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,09-4,18 (1H), 4,58 (1H), 5,59 (1H), 7,35 (1H), 7,42 (1H), 7,61 (1H), 8,26-8,38 (2H), 13,35 (1H).

Приклад 129

3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}пентан-3-ол

Стадія а:

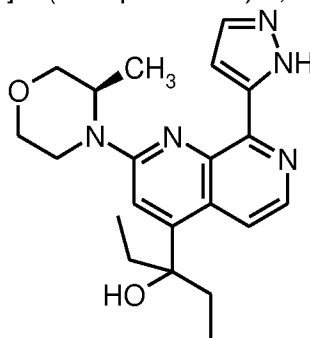
3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}пентан-3-ол



0,46 мл (1,37 ммоль) 3,0 М розчину етилброміду магнію в діетиловому ефірі по краплях добавляли до перемішаного розчину 200 мг (0,46 ммоль) метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилату в 7,7 мл ТГФ при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин і потім льодяну баню видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 150 хвилин. Суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}пентан-3-ол



Розчин 211 мг сирого 3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}пентан-3-олу зі стадії а в 5,0 мл метанолу і 0,45 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 6 мг (0,02 ммоль) цільового продукту.

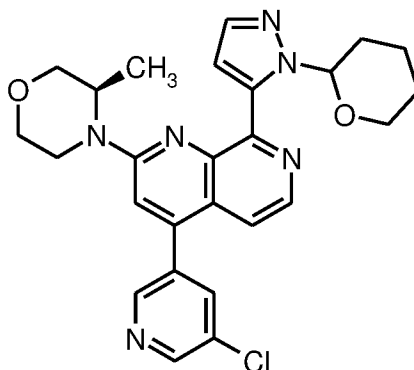
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 0,66 (6H), 1,26 (3H), 1,84-2,07 (2H), 2,17 (2H), 3,59 (1H), 3,75 (1H), 3,84 (1H), 3,99-4,15 (2H), 4,51 (1H), 5,17 (1H), 7,35 (1H), 7,53 (1H), 7,61 (1H), 8,11 (1H), 8,31 (1H), 13,34 (1H).

Приклад 130

4-(5-Хлорпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

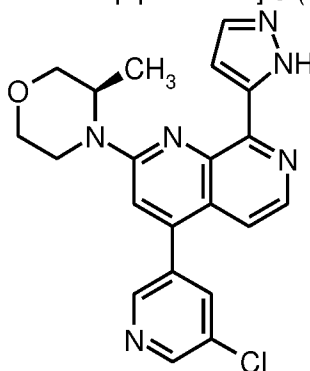
4-(5-хлорпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 75 мг (0,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 45 мг (0,28 ммоль) (5-хлорпіридин-3-іл)боронової кислоти, 11 мг (0,014 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 185 мг (0,57 ммоль) карбонату цезію в 1,0 мл діоксану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 90 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія б:

4-(5-хлорпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 120 мг сирого 4-(5-хлорпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 5,0 мл метанолу і 0,24 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 8 мг (0,02 ммоль) цільового продукту.

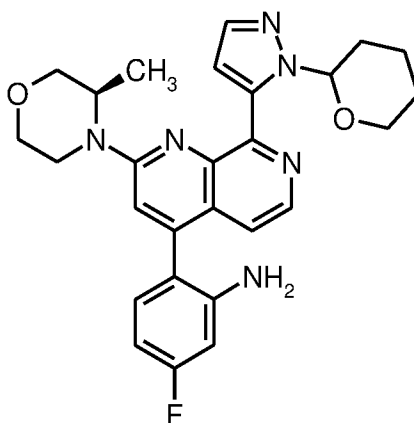
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,31 (3H), 3,36-3,41 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,25 (1H), 4,55-4,77 (1H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,59 (1H), 7,66 (1H), 8,26 (1H), 8,35 (1H), 8,75 (1H), 8,83 (1H), 13,34 (1H).

Приклад 131

5-Фтор-2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}анілін

Стадія а:

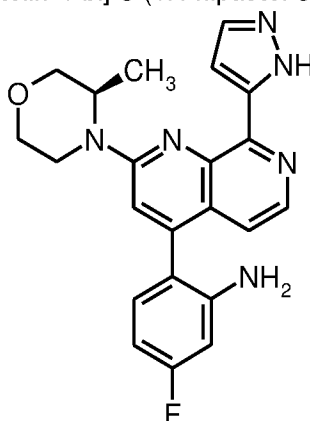
5-фтор-2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}анілін



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 90 мг (0,38 ммоль) 5-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аніліну, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл ацетонітрилу і 1,0 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

5-фтор-2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}анілін



Розчин 147 мг сирого 5-фтор-2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}аніліну зі стадії а в 5,8 мл метанолу і 0,30 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 14 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

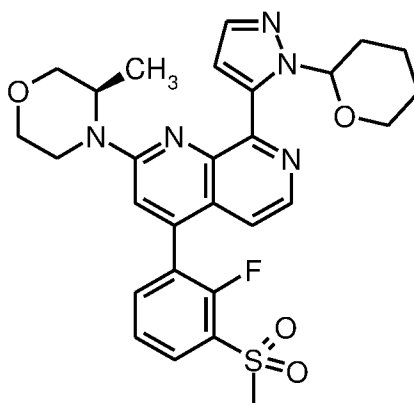
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,31 (3H), 3,48-3,65 (1H), 3,66-3,77 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,15-4,30 (1H), 4,50-4,73 (1H), 5,20 (2H), 6,37-6,54 (1H), 6,58 (1H), 7,04 (1H), 7,14 (1H), 7,35 (1H), 7,44 (1H), 7,64 (1H), 8,28 (1H), 13,41 (1H).

Приклад 132

4-[2-Фтор-3-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

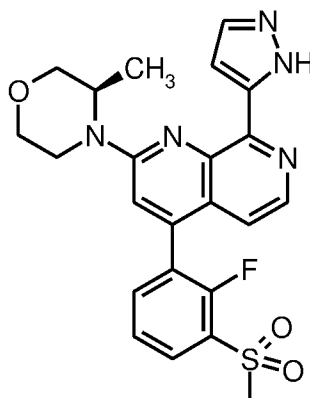
4-[2-фтор-3-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 57 мг (0,19 ммоль) 2-[2-фтор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолану, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 2,0 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 90 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[2-фтор-3-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



15

Розчин 105 мг сирого 4-[2-фтор-3-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,19 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 14 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

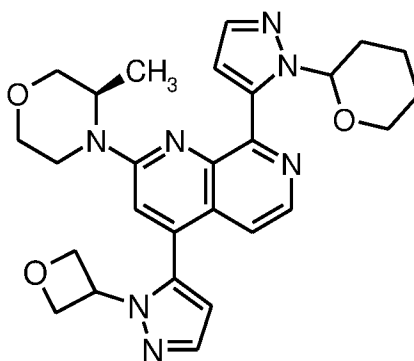
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,32 (3H), 3,36-3,44 (4H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,18 (1H), 7,44 (1H), 7,52-7,82 (3H), 7,90-8,02 (1H), 8,02-8,16 (1H), 8,34 (1H), 13,43 (1H).

Приклад 133

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)-1H-піразол-5-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

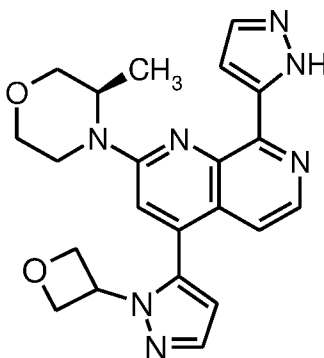
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)-1H-піразол-5-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 94 мг (0,38 ммоль) 1-(оксетан-3-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл ацетонітрилу і 1,0 мл води дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)-1Н-піразол-5-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 119 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-(оксетан-3-іл)-1Н-піразол-5-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,24 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 11 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

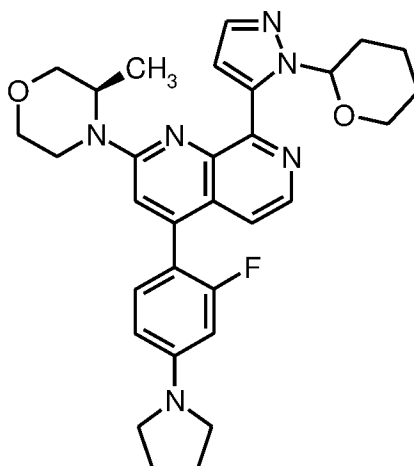
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,19-1,39 (3H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,21 (1H), 4,62 (1H), 4,73 (2H), 5,00 (2H), 5,25-5,44 (1H), 6,65 (1H), 7,09 (1H), 7,43 (1H), 7,48 (1H), 7,58-7,71 (1H), 7,88 (1H), 8,26-8,40 (1H), 13,45 (1H).

Приклад 134

4-[2-Фтор-4-(піролідін-1-іл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

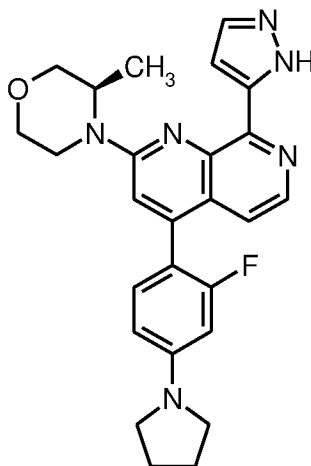
4-[2-фтор-4-(піролідін-1-іл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 79 мг (0,38 ммоль) [2-фтор-4-(піролідин-1-іл)феніл]боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[2-фтор-4-(піролідин-1-іл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 180 мг сирого 4-[2-фтор-4-(піролідин-1-іл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 1,5 мл метанолу і 0,38 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 44 мг (0,10 ммоль) цільового продукту.

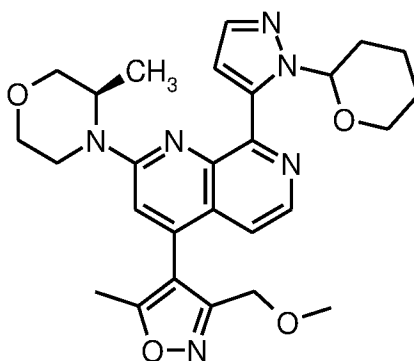
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 1,96-2,07 (4H), 3,27-3,33 (4H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,14-4,25 (1H), 4,56-4,70 (1H), 6,47-6,58 (2H), 7,24-7,48 (4H), 7,64 (1H), 8,31 (1H), 13,41 (1H).

Приклад 135

4-[3-(Метоксиметил)-5-метил-1,2-оксазол-4-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

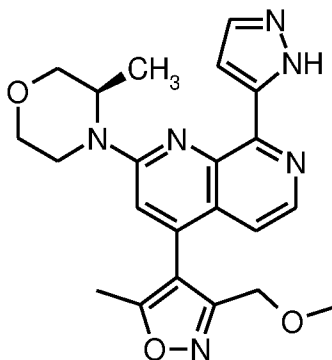
4-[3-(метоксиметил)-5-метил-1,2-оксазол-4-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 75 мг (0,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 24 мг (0,14 ммоль) [3-(метоксиметил)-5-метил-1,2-оксазол-4-іл]боронової кислоти, 11 мг (0,014 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 49 мг (0,36 ммоль) карбонату калію в 3,0 мл ацетонітрилу і 1,0 мл води дегазували аргonom. Під аргonom реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[3-(метоксиметил)-5-метил-1,2-оксазол-4-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 111 мг сирого 4-[3-(метоксиметил)-5-метил-1,2-оксазол-4-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,22 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 11 мг (0,02 ммоль) цільового продукту.

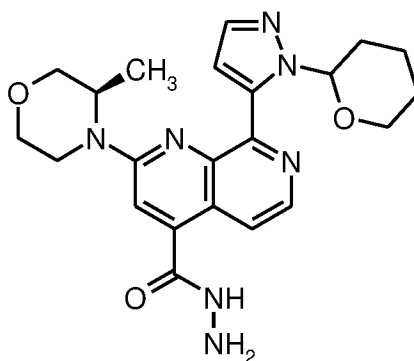
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,25-1,36 (3H), 2,34 (3H), 3,09 (3H), 3,37 (1H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,83 (1H), 4,07 (1H), 4,20 (1H), 4,37 (1H), 4,50 (1H), 4,54-4,64 (1H), 7,29 (1H), 7,41 (1H), 7,55 (1H), 7,65 (1H), 8,34 (1H), 13,14 (1H).

Приклад 136

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

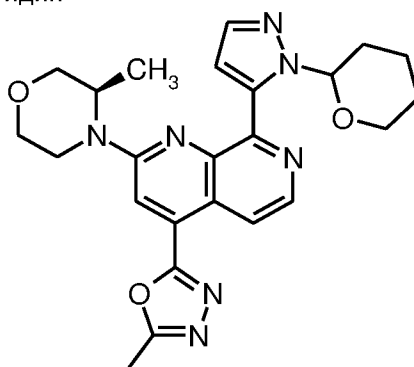
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-карбогідрозид



0,06 мл (1,14 ммоль) гідразин гідрату добавляли до розчину 50 мг (0,11 ммоль) метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилату в 2 мл етанолу і суміш перемішували при 100 °С протягом 5 годин. Суміш концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



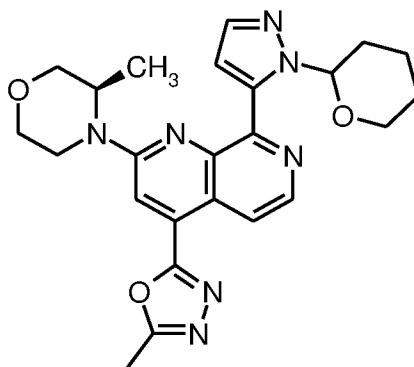
10

0,03 мл (0,34 ммоль) трифтороцтової кислоти добавляли до розчину сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-карбогідразиду зі стадії a в 1,5 мл триметилортоацетату. Суміш перемішували при 95 °С протягом 60 хвилин. Після охолодження реакційну суміш концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

15

Стадія c:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



20

Розчин 47 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії b в 3,0 мл метанолу і 0,10 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 5 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

25

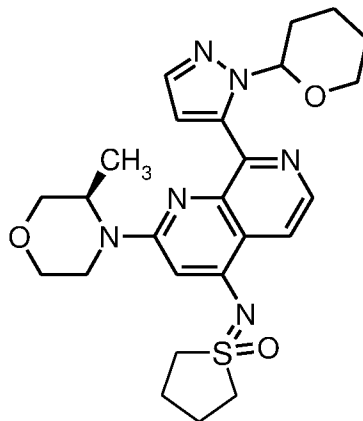
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,31 (3H), 2,63-2,82 (3H), 3,37-3,46 (1H), 3,59 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 4,08 (1H), 4,21 (1H), 4,65 (1H), 7,40 (1H), 7,66 (1H), 7,96 (1H), 8,49 (1H), 8,62 (1H), 13,45 (1H).

Приклад 137

5 N-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}тетрагідро-1H-1λ⁴-тіофен-1-імін-1-оксид

Стадія а:

N-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}тетрагідро-1H-1λ⁴-тіофен-1-імін-1-оксид



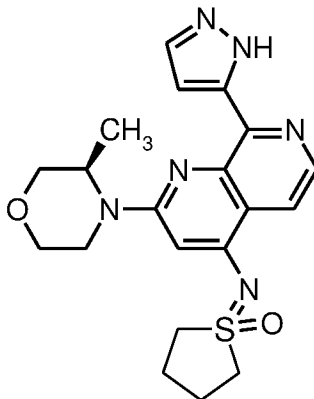
10

Під аргоном 8 мг (0,014 ммоль) 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену і 7 мг (0,007 ммоль) трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) добавляли до суміші 75 мг (0,142 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 22 мг (0,19 ммоль) тетрагідро-1H-1λ⁴-тіофен-1-імін-1-оксиду і 69 мг (0,21 ммоль) карбонату цезію в 0,67 мл толуолу. Суміш перемішували при 110 °С протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки.

15

Стадія b:

20 N-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}тетрагідро-1H-1λ⁴-тіофен-1-імін-1-оксид



25

0,15 мл (0,29 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 72 мг сирого N-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}тетрагідро-1H-1λ⁴-тіофен-1-імін-1-оксиду в 3,3 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш підлюговували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 26 мг (0,06 ммоль) цільового продукту.

30

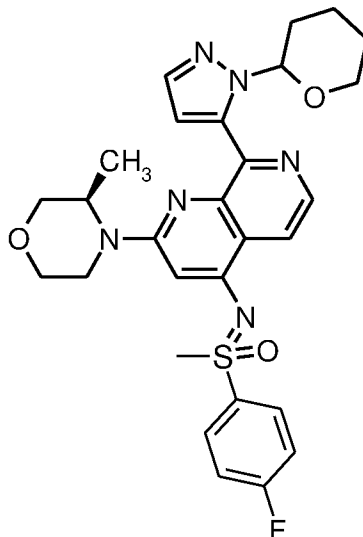
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,26 (3H), 2,07-2,24 (2H), 2,24-2,37 (2H), 3,18-3,30 (1H), 3,44-3,69 (5H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 3,95-4,13 (2H), 4,44 (1H), 6,67 (1H), 7,35 (1H), 7,60 (1H), 7,89 (1H), 8,29 (1H), 13,36 (1H).

Приклад 138

4-[[[(4-Фторфеніл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]аміно}-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин, суміш 2 діастереоізомерів

Стадія а:

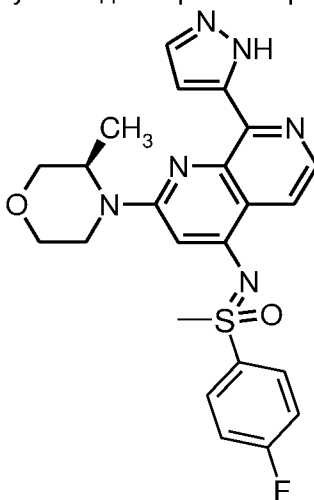
5 4-[[[(4-фторфеніл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]аміно}-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



10 Під аргоном 8 мг (0,014 ммоль) 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену і 7 мг (0,007 ммоль) трис(дифеніліденацетон)дипаладію(0) добавляли до суміші 75 мг (0,142 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 32 мг (0,19 ммоль) 1-фтор-4-(S-метилсульфонімідоїл)бензолу і 69 мг (0,21 ммоль) карбонату цезію в 0,67 мл толуолу. Суміш перемішували при 110 °C протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки.

Стадія b:

4-[[[(4-фторфеніл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]аміно}-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин, суміш 2 діастереоізомерів



20 0,23 мл (0,29 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 125 мг сирого 4-[[[(4-фторфеніл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]аміно}-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину в 5,1 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Суміш підлюговували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 24 мг (0,05 ммоль) цільового продукту у вигляді суміші 2 стереоізомерів.

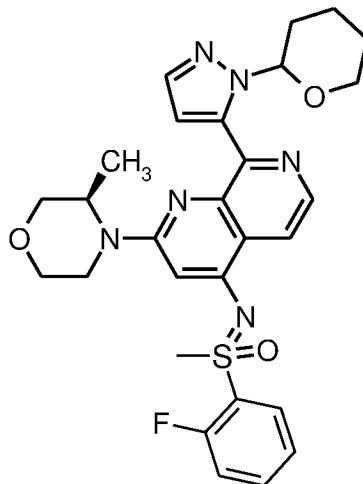
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,82 (3H), 1,16 (3H), 3,00-3,17 (2H), 3,41-3,55 (2H), 3,55-3,67 (2H), 3,67-3,78 (8H), 3,78-3,92 (2H), 3,98 (3H), 4,14 (1H), 6,44 (1H), 6,56 (1H), 7,28 (2H), 7,49 (4H), 7,56 (2H), 7,92-8,17 (6H), 8,33 (2H), 13,29 (2H).

Приклад 139

5 4-[[[(2-Фторфеніл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]аміно]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин, суміш 2 діастереоізомерів

Стадія а:

4-[[[(2-фторфеніл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]аміно]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

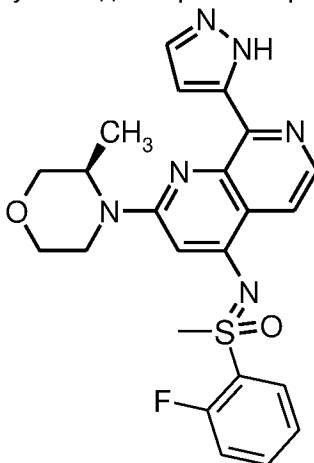


10

Під аргонем 8 мг (0,014 ммоль) 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену і 7 мг (0,007 ммоль) трис(добензіліденацетон)дипаладію(0) добавляли до суміші 75 мг (0,142 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 32 мг (0,19 ммоль) 1-фтор-2-(S-метилсульфонімідоїл)бензолу і 69 мг (0,21 ммоль) карбонату цезію в 0,67 мл толуолу. Суміш перемішували при 110 °С протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки.

Стадія b:

20 4-[[[(2-фторфеніл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]аміно]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин, суміш 2 діастереоізомерів



25

0,20 мл (0,29 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню добавляли до розчину 110 мг сирого 4-[[[(2-фторфеніл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]аміно]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину в 4,5 мл метанолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Суміш підлюговували шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 28 мг (0,06 ммоль) цільового продукту у вигляді суміші 2 стереоізомерів.

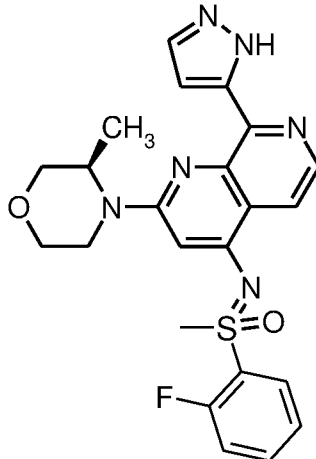
30

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,82 (3H), 1,15 (3H), 2,99-3,17 (2H), 3,46 (2H), 3,57 (1H), 3,60-3,67 (1H), 3,71 (2H), 3,74-3,92 (8H), 3,92-4,06 (3H), 4,12 (1H), 6,47 (1H), 6,52 (1H), 7,27 (2H), 7,38-7,54 (4H), 7,56 (2H), 7,73-7,84 (2H), 7,91-7,96 (2H), 8,11 (1H), 8,11 (1H), 8,27-8,34 (2H), 13,28 (2H).

5 Приклади 140 і 141

4-[[2-Фторфеніл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]аміно}-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин, діастереоізомер 1

4-[[2-Фторфеніл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]аміно}-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин, діастереоізомер 2



10

Суміш 2 стереоізомерів з прикладу 139 розділяли на окремі стереоізомери, використовуючи препаративну хіральну ВЕРХ:

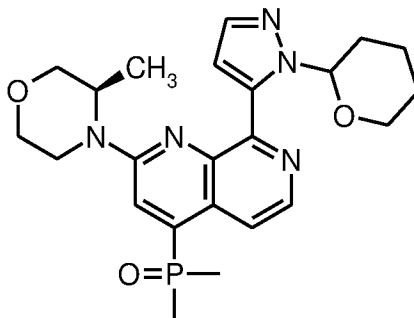
Система:	Labomatic Pump HD-5000, Labomatic SP-3000, Labocord 5000, Labomatic Labcol Vario 4000, Gilson GX-241		
Колонка:	Chiralpak IA 5 мкм 250 × 30 мм		
Розчинник:	EtOH/метанол/діетиламін 50:50:0,1 (об./об./об.)		
Потік:	35 мл/хв.		
Температура:	КТ		
Розчин:	25 мг/3 мл ДХМ/MeOH		
Інжекція:	5 × 0.6 мл		
Детектування:	УФ 254 нм		
	Час утримання в хв.	чистота в %	вихід
Приклад 140 Стереоізомер 1	7,4-7,9	93	6 мг (0,01 ммоль)
Приклад 141 Стереоізомер 2	8,6-9.2	93	6 мг (0,01 ммоль)

15

Приклад 142

4-(Диметилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
Стадія а:

4-(диметилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



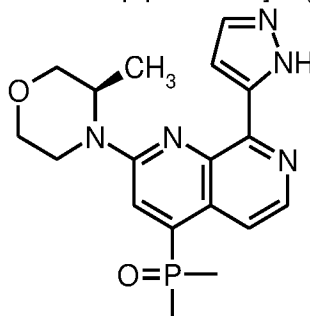
20

Суміш 150 мг (0,28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-

піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 35 мг (0,32 ммоль) диметилфосфіноксиду, 33 мг (0,028 ммоль) тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) і 0,06 мл (0,43 ммоль) триетиламіну в 0,9 мл ацетонітрилу дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(диметилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 210 мг сирого 4-(диметилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 2,1 мл метанолу і 0,53 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 13 мг (0,04 ммоль) цільового продукту.

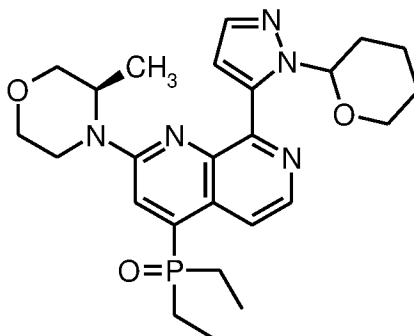
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 1,94 (3H), 1,90 (3H), 3,36-3,43 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H), 4,07 (1H), 4,18 (1H), 4,55-4,71 (1H), 7,37 (1H), 7,54-7,74 (2H), 8,32-8,51 (2H), 13,40 (1H).

Приклад 143

4-(діетилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

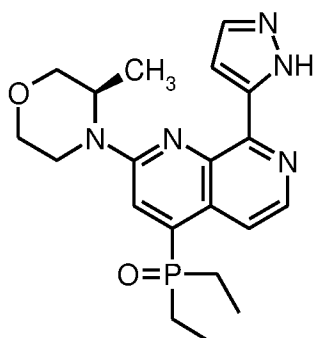
4-(діетилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 150 мг (0,28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 32 мг (0,28 ммоль) діетилфосфан оксиду, 1,3 мг (0,006 ммоль) ацетату паладію(II), 3,5 мг (0,006 ммоль) 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену і 0,06 мл (0,37 ммоль) етилдіізопропіламіну в 1,2 мл ДМФА і 0,14 мл 1,2-диметоксітану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і потім при 110 °С протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу насичували твердим хлоридом натрію і екстрагували сумішшю ТГФ і етилацетату (1:1). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(діетилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 190 мг сирого 4-(діетилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 1,8 мл метанолу і 0,45 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 25 мг (0,06 ммоль) цільового продукту.

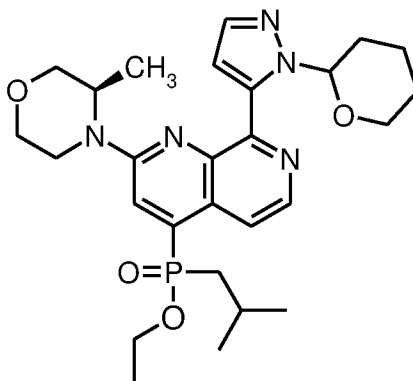
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,89-1,12 (6H), 1,18-1,35 (3H), 2,09-2,31 (4H), 3,59 (1H), 3,74 (1H), 3,84 (1H), 4,07 (1H), 4,18 (1H), 4,62 (1H), 7,37 (1H), 7,54-7,81 (2H), 8,39 (1H), 8,50 (1H), 13,40 (1H).

Приклад 144

Етилізобутил{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}фосфінат

Стадія а:

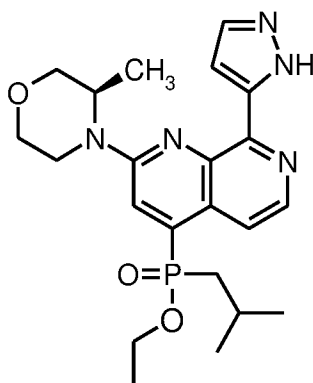
етилізобутил{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}фосфінат



Суміш 250 мг (0,47 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 71 мг (0,47 ммоль) етил-(2-метилпропіл)фосфінату, 2,1 мг (0,009 ммоль) ацетату паладію(II), 5,8 мг (0,01 ммоль) 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену і 0,11 мл (0,62 ммоль) етилдіізопропіламіну в 2,1 мл ДМФА і 0,24 мл 1,2-диметоксіетану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і потім при 110 °C протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу насичували твердим хлоридом натрію і екстрагували сумішшю ТГФ і етилацетату (1:1). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія б:

етилізобутил{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}фосфінат



Розчин 456 мг сирого етилізобутил{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}фосфінату зі стадії а в 3,9 мл метанолу і 1,0 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 29 мг (0,07 ммоль) цільового продукту.

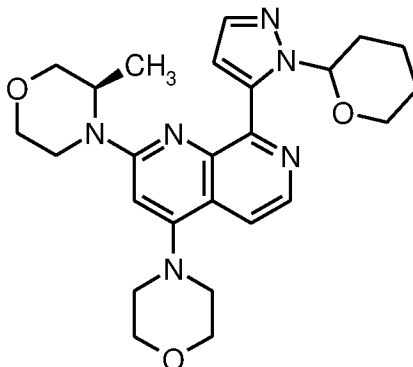
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,79-0,96 (3H), 1,03 (3H), 1,13-1,42 (6H), 1,90-2,19 (4H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,79-3,93 (2H), 3,97-4,27 (3H), 4,42-4,72 (1H), 7,38 (1H), 7,64 (1H), 7,81 (1H), 8,10 (1H), 8,45 (1H), 13,42 (1H).

Приклад 145

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

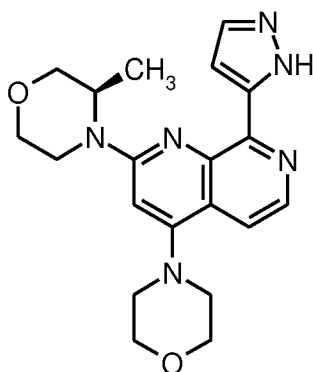
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 50 мг (0,095 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 28 мг (0,32 ммоль) морфоліну в 0,14 мл MeCN перемішували при 70 °C протягом 150 хвилин під аргонном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і ТГФ і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 45 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 0,45 мл метанолу і 0,11 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 16 мг (0,04 ммоль) цільового продукту.

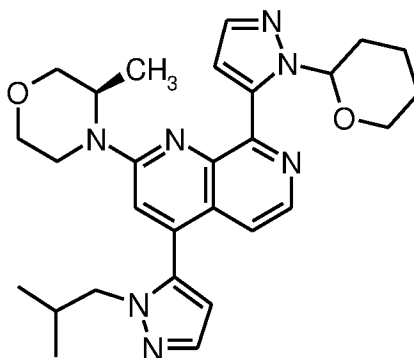
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,25 (3H), 3,07-3,23 (4H), 3,54 (1H), 3,69 (1H), 3,77-3,91 (5H), 3,98-4,07 (1H), 4,11 (1H), 4,57 (1H), 6,77 (1H), 7,33 (1H), 7,59 (1H), 7,63 (1H), 8,29 (1H), 13,33 (1H).

Приклад 146

4-(1-ізобутил-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

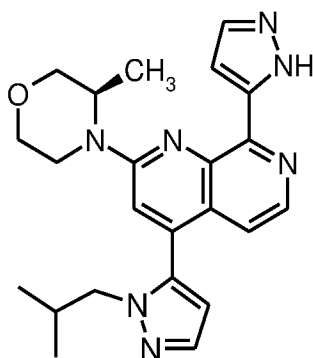
4-(1-ізобутил-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 75 мг (0,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 36 мг (0,14 ммоль) 1-ізобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу, 11 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 49 мг (0,36 ммоль) карбонату калію в 3,0 мл ацетонітрилу і 1,0 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(1-ізобутил-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 105 мг сирого 4-(1-ізобутил-1H-піразол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,21 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 8 мг (0,02 ммоль) цільового продукту.

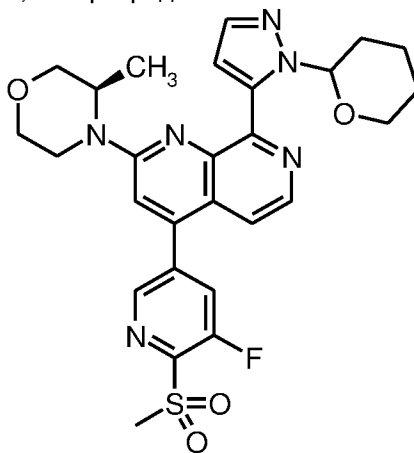
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 0,64 (6H), 1,16-1,36 (3H), 1,82-2,04 (1H), 3,50-3,67 (1H), 3,69-3,96 (4H), 3,98-4,14 (1H), 4,23 (1H), 4,62 (1H), 6,56 (1H), 7,23 (1H), 7,44 (1H), 7,57 (1H), 7,65 (1H), 7,71 (1H), 8,36 (1H), 13,43 (1H).

Приклад 147

4-[5-Фтор-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

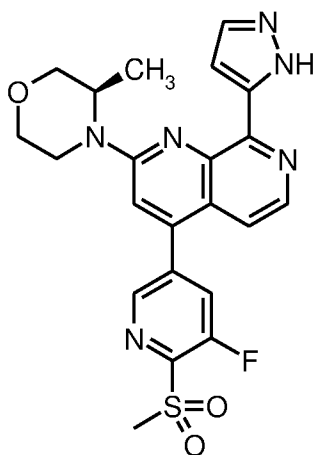
4-[5-фтор-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 75 мг (0,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 86 мг (0,28 ммоль) 3-фтор-2-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину, 12 мг (0,014 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) і 185 мг (0,57 ммоль) карбонату цезію в 1,0 мл діоксану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія б:

4-[5-фтор-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 118 мг сирого 4-[5-фтор-6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 1,0 мл метанолу і 0,25 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 1 мг (0,002 ммоль) цільового продукту.

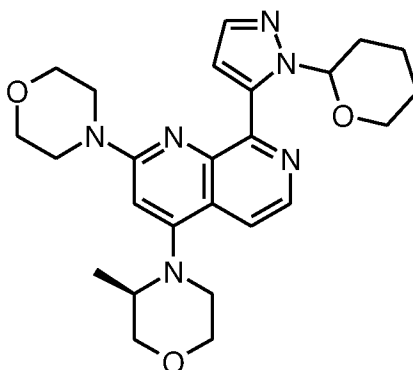
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,27-1,33 (3H), 3,45-3,63 (5H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,33-7,54 (2H), 7,64 (2H), 8,34 (1H), 8,43 (1H), 8,80 (1H), 13,42 (1H).

Приклад 148

4-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

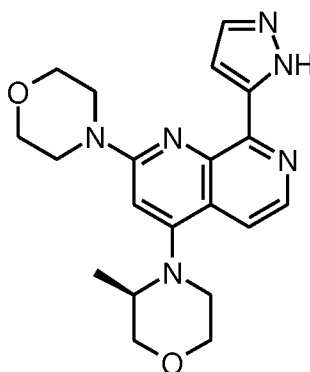
4-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 100 мг (0,99 ммоль) (3R)-3-метилморфоліну в 0,43 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом ночі під аргонном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 190 мг сирого 4-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 1,9 мл метанолу і 0,47 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 18 мг (0,05 ммоль) цільового продукту.

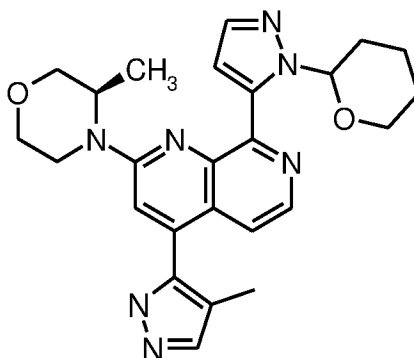
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,93 (3Н), 2,82 (1Н), 3,38-3,47 (1Н), 3,54 (1Н), 3,65-3,86 (10Н), 3,91 (1Н), 3,98 (1Н), 6,96 (1Н), 7,36 (1Н), 7,61 (1Н), 7,71 (1Н), 8,33 (1Н), 13,35 (1Н).

Приклад 149

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(4-метил-1Н-піразол-5-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

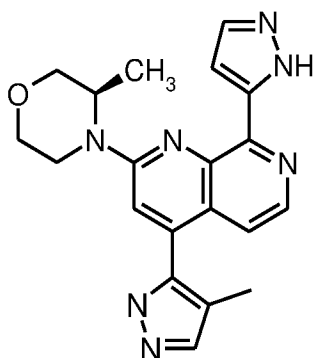
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(4-метил-1Н-піразол-5-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 48 мг (0,38 ммоль) 1-ізобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл ацетонітрилу і 1,0 мл води дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія б:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(4-метил-1Н-піразол-5-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 111 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(4-метил-1Н-піразол-5-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 5,0 мл метанолу і 0,24 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 12 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

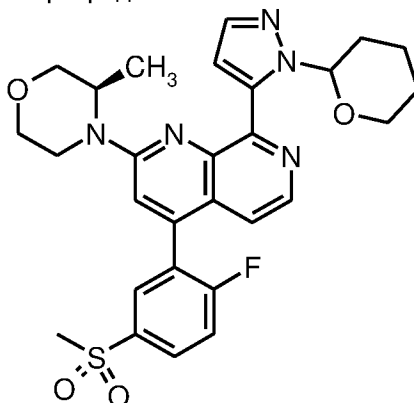
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 2,07 (3H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,20 (1H), 4,62 (1H), 7,25-7,52 (2H), 7,64 (2H), 7,76 (1H), 8,34 (1H), 13,11 (1H), 13,41 (1H).

Приклад 150

4-[2-Фтор-5-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

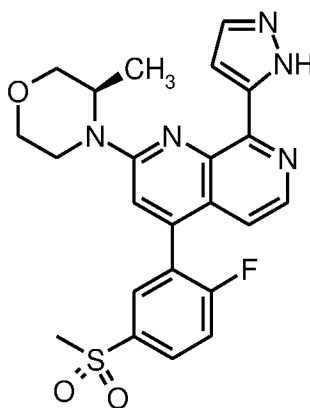
4-[2-фтор-5-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 83 мг (0,38 ммоль) [2-фтор-5-(метилсульфоніл)феніл]боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл ацетонітрилу і 1,0 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія б:

4-[2-фтор-5-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

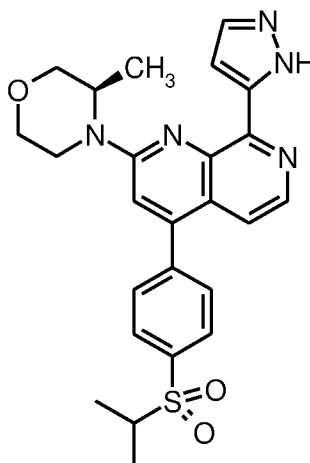


Розчин 83 мг сирого 4-[2-фтор-5-(метилсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,15 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 29 мг (0,06 ммоль) цільового продукту.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,32 (3H), 3,37 (1H), 3,35 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 4,05 (1H), 4,21 (1H), 4,65 (1H), 7,17 (1H), 7,45 (1H), 7,65 (2H), 7,77 (1H), 8,07-8,28 (2H), 8,33 (1H), 13,45 (1H).

Приклад 151

4-[4-(Ізопропілсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



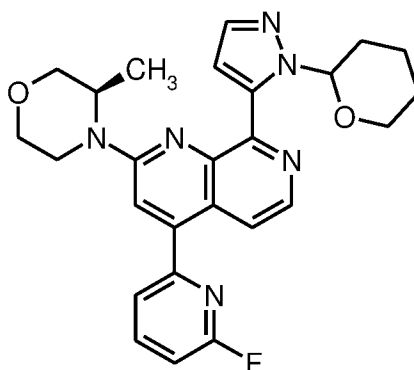
4-[4-(Ізопропілсульфоніл)феніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин виділяли у вигляді побічного продукту в невеликих кількостях при одержанні прикладу 25.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,25 (6H), 3,55 (1H), 3,81 (8H), 7,38 (1H), 7,44 (1H), 7,59 (1H), 7,65 (1H), 7,74-7,94 (2H), 7,95-8,15 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Приклад 152

4-(6-фторпіридин-2-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин Стадія а:

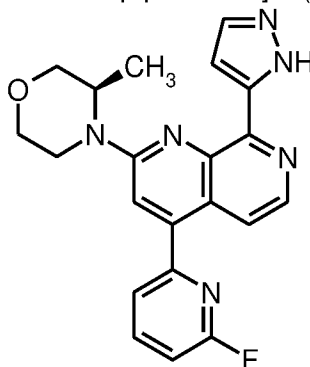
4-(6-фторпіридин-2-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 53 мг (0,38 ммоль) (6-фторпіридин-2-іл)боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(6-фторпіридин-2-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 92 мг сирого 4-(6-фторпіридин-2-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,19 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 12 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

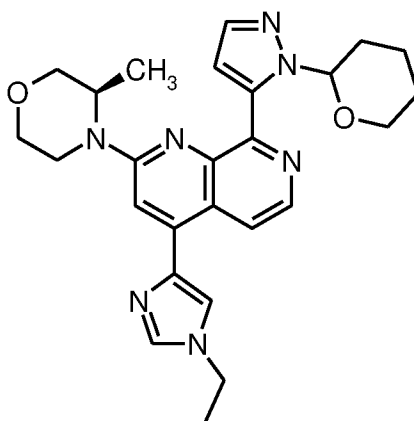
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,31 (3H), 3,35-3,42 (1H), 3,58 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,16-4,29 (1H), 4,59-4,75 (1H), 7,37-7,46 (2H), 7,59-7,67 (2H), 7,72 (1H), 7,82 (1H), 8,26 (1H), 8,36 (1H), 13,43 (1H).

Приклад 153

4-(1-Етил-1H-імідазол-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

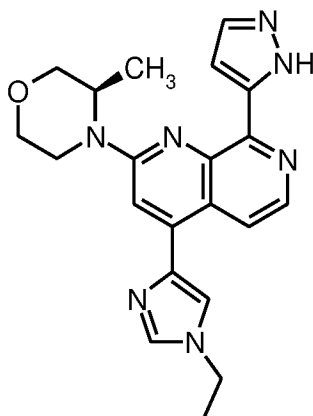
4-(1-етил-1H-імідазол-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 83 мг (0,38 ммоль) 1-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-імідазолу, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл ацетонітрилу і 1,0 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(1-етил-1H-імідазол-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 130 мг сирого 4-(1-етил-1H-імідазол-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,28 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 12 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

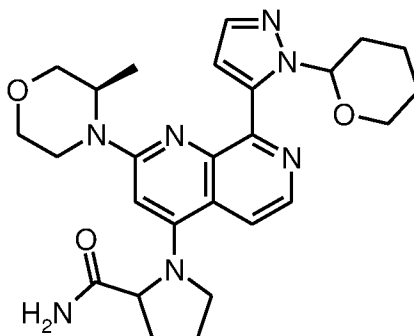
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,29 (3H), 1,46 (3H), 3,51-3,64 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 3,99-4,26 (4H), 4,62 (1H), 7,38 (1H), 7,51-7,73 (2H), 7,88-8,00 (1H), 8,09 (1H), 8,36 (1H), 8,61 (1H), 13,38 (1H).

Приклад 154

1-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}пролін амід

Стадія а:

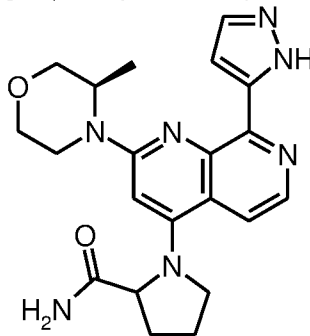
1-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}пролінамід



Суміш 150 мг (0,28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 110 мг (0,97 ммоль) пролінаміду в 0,42 мл MeCN перемішували при 70 °C протягом 3 годин під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

1-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}пролінамід



Розчин 233 мг сирого 1-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}пролінаміду зі стадії а в 2,2 мл метанолу і 0,55 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 18 мг (0,05 ммоль) цільового продукту.

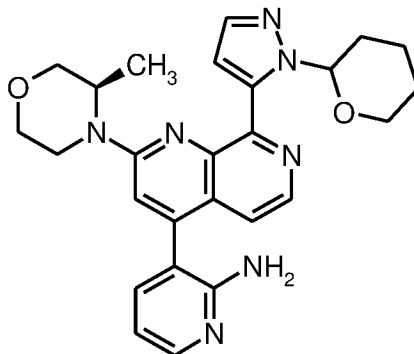
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,16-1,32 (3H), 1,82-2,10 (3H), 2,28-2,36 (1H), 3,24 (1H), 3,45-3,61 (1H), 3,68 (2H), 3,82 (1H), 4,01-4,21 (3H), 4,26-4,52 (2H), 6,20 (1H), 7,16 (1H), 7,31 (1H), 7,58 (1H), 7,66 (1H), 7,87 (1H), 8,21 (1H), 13,36 (1H).

Приклад 155

3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}піридин-2-амін

Стадія а:

3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}піридин-2-амін

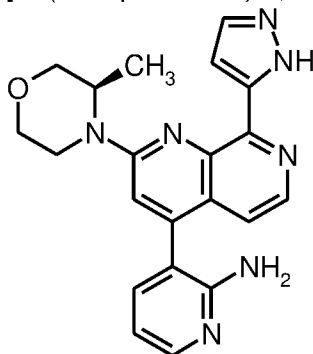


Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 42 мг (0,19 ммоль) 3-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-аміну, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,5 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 90 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}піридин-2-амін



Розчин 76 мг сирого 3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}піридин-2-аміну зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,16 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 7 мг (0,02 ммоль) цільового продукту.

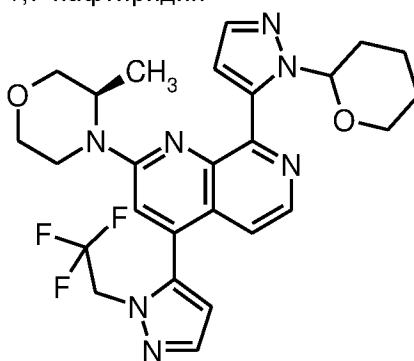
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,31 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,21 (1H), 4,57-4,67 (1H), 5,71 (2H), 6,72 (1H), 7,12 (1H), 7,29-7,54 (3H), 7,64 (1H), 8,11 (1H), 8,29 (1H), 13,42 (1H).

Приклад 156

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

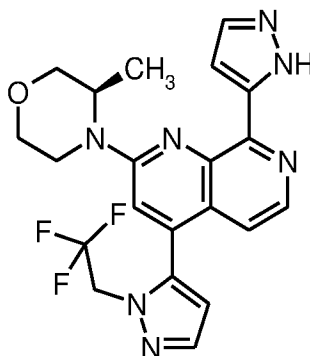
Стадія а:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-4-[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 74 мг (0,38 ммоль) [1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 2,0 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 1 години. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



5 Розчин 107 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-4-[1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,20 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували

10 насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 7 мг (0,02 ммоль) цільового продукту.

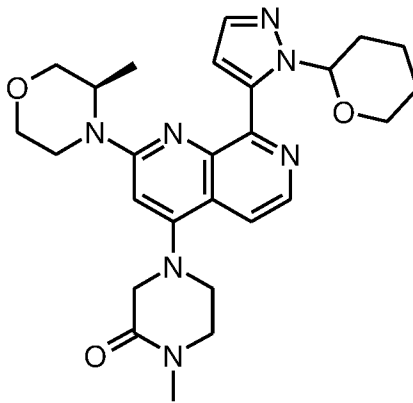
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,48 (3H), 3,61 (1H), 3,68-3,81 (1H), 3,81-4,00 (2H), 4,05 (1H), 4,20 (1H), 4,50 (1H), 4,89 (2H), 6,79 (1H), 7,33 (1H), 7,42 (1H), 7,67-7,79 (2H), 8,08 (1H), 8,47 (1H).

15 Приклад 157

1-Метил-4-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}піперазин-2-он

Стадія а:

1-метил-4-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}піперазин-2-он

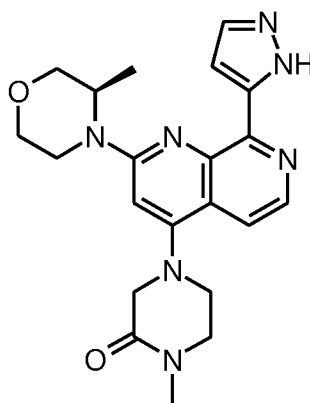


Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 150 мг (0,99 ммоль) гідрохлориду 1-метилпіперазин-2-ону і 0,28 мл (1,99 ммоль) триетиламіну в 0,43 мл MeCN перемішували при

25 70 °C протягом ночі під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

30 1-метил-4-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}піперазин-2-он



Розчин 207 мг сирого 1-метил-4-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}піперазин-2-ону зі стадії а в 2,0 мл метанолу і 0,50 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насуху. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 11 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 2,96 (3H), 3,49 (2H), 3,61 (2H), 3,76 (8H), 3,86 (2H), 6,84 (1H), 7,35 (1H), 7,47-7,75 (2H), 8,33 (1H), 13,36 (1H).

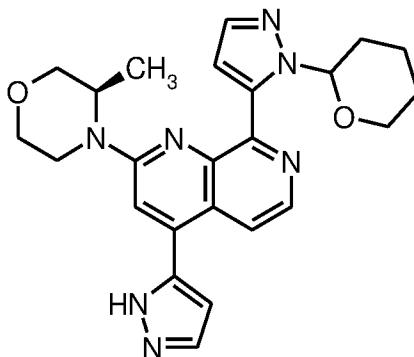
Приклад 158 і 159

4-[1-(2-Фторетил)-1H-піразол-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

4-[1-(2-фторетил)-1H-піразол-5-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1H-піразол-5-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

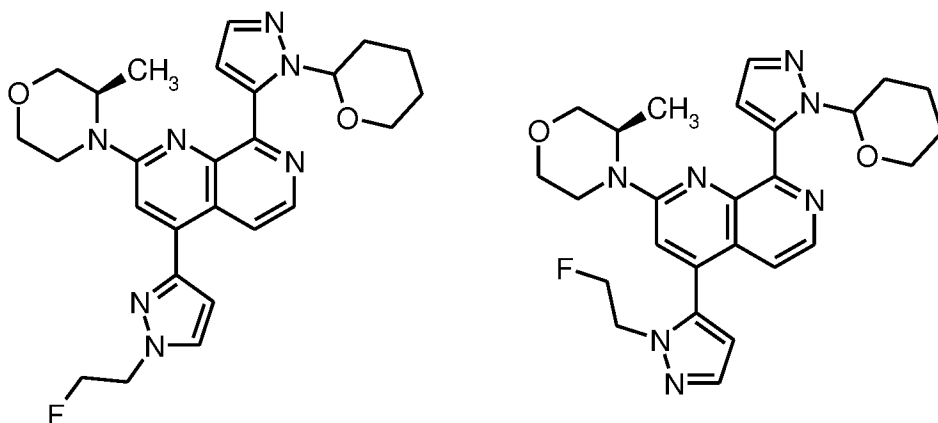


Суспензію 200 мг (0,38 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 136 мг (0,76 ммоль) 5-(5,5-диметил-1,3,2-діоксаборинан-2-іл)-1H-піразолу, 31 мг (0,038 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 131 мг (0,95 ммоль) карбонату калію в 3,9 мл ацетонітрилу і 2,0 мл води дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від суміші гексан/етилацетат 40 % до етилацетату) з одержанням 134 мг цільового продукту, що містить незначну кількість домішок.

Стадія б:

4-[1-(2-фторетил)-1H-піразол-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

4-[1-(2-фторетил)-1H-піразол-5-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

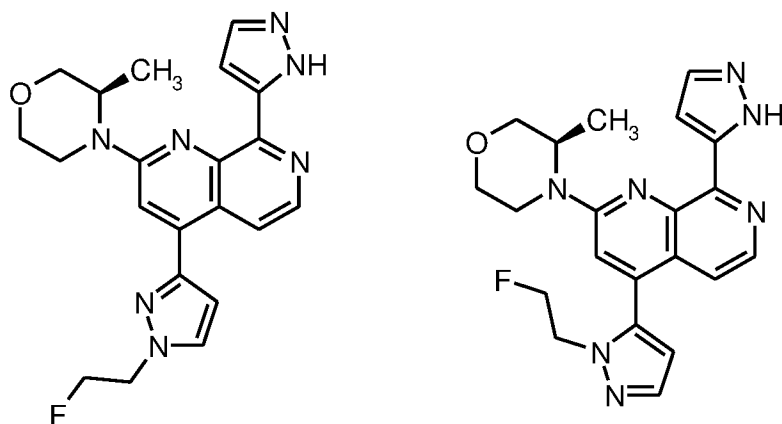


Суміш 45 мг (0,10 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1H-піразол-5-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а, 35 мг (0,20 ммоль) 1-фтор-2-йодетану і 66 мг (0,20 ммоль) карбонату цезію в 1,0 мл ДМФА перемішували при 50 °С протягом 3 годин. Після охолодження суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію і водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо з одержанням суміші сирих продуктів - 4-[1-(2-фторетил)-1H-піразол-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину і 4-[1-(2-фторетил)-1H-піразол-5-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину, яку використовували без додаткової очистки.

Стадія с:

4-[1-(2-фторетил)-1H-піразол-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

4-[1-(2-фторетил)-1H-піразол-5-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 55 мг сирової суміші 4-[1-(2-фторетил)-1H-піразол-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину і 4-[1-(2-фторетил)-1H-піразол-5-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії б в 0,5 мл метанолу і 0,13 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 12 мг (0,03 ммоль) 4-[1-(2-фторетил)-1H-піразол-3-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридину (приклад 158) і 2 мг (0,005 ммоль) 4-[1-(2-фторетил)-1H-піразол-5-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридину (приклад 159).

Приклад 158

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,21-1,37 (3H), 3,59 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 4,07 (1H), 4,22 (1H), 4,59 (1H), 4,62-4,72 (2H), 4,83 (1H), 4,95 (1H), 7,03 (1H), 7,40 (1H), 7,64 (2H), 7,84-8,13 (1H), 8,39 (1H), 8,47-8,58 (1H), 13,40 (1H).

Приклад 159

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,29 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H),

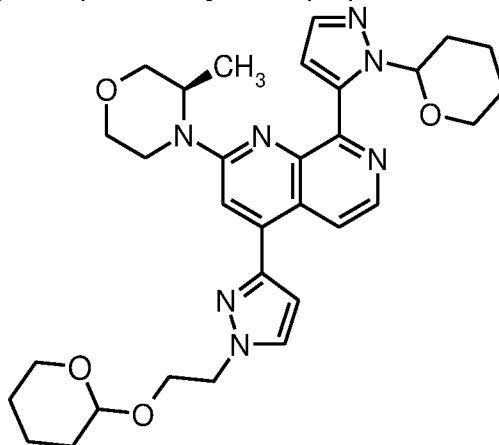
4,21 (1H), 4,25-4,39 (2H), 4,53-4,68 (2H), 4,72 (1H), 6,60 (1H), 7,23 (1H), 7,42 (1H), 7,53 (1H), 7,65 (1H), 7,77 (1H), 8,29-8,36 (1H), 13,32 (1H).

Приклад 160

2-(3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}-1H-піразол-1-іл)етанол

Стадія а:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-{1-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілоксі)етил]-1H-піразол-3-іл}-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

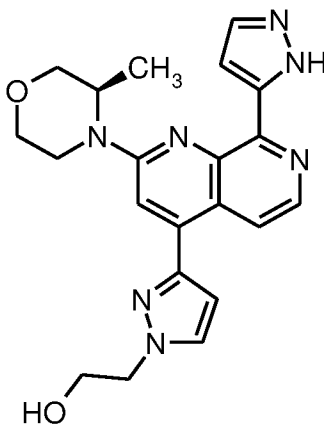


Суміш 45 мг (0,10 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1H-піразол-5-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину, 25 мг (0,12 ммоль) 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-пірану і 39 мг (0,12 ммоль) карбонату цезію в 0,2 мл ДМФА перемішували при 70 °С протягом 7 годин. Після охолодження суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо з одержанням суміші сирих продуктів, яку використовували без

додаткової очистки.

Стадія б:

2-(3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}-1H-піразол-1-іл)етанол



Розчин 52 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-{1-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілоксі)етил]-1H-піразол-3-іл}-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 0,8 мл метанолу і 0,21 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом і ТГФ (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 11 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,29 (3H), 3,35-3,41 (1H), 3,53-3,63 (1H), 3,70-3,79 (1H), 3,85 (3H), 4,00-4,10 (1H), 4,17-4,24 (1H), 4,31 (2H), 4,63-4,73 (1H), 5,00 (1H), 6,98 (1H), 7,40 (1H), 7,62 (2H), 7,94 (1H), 8,38 (1H), 8,56 (1H), 13,41 (1H).

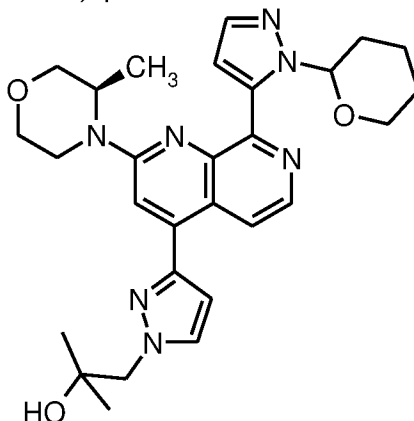
Приклад 161

2-Метил-1-(3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}-1H-

піразол-1-іл)пропан-2-ол

Стадія а:

2-метил-1-(3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}-1H-піразол-1-іл)пропан-2-ол

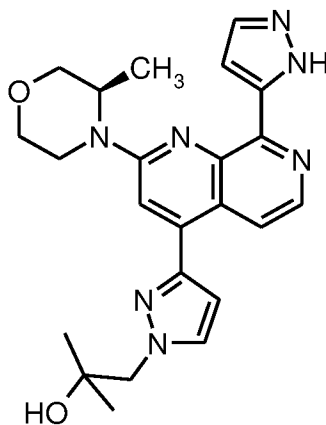


5

В закритій посудині під аргоном суміш 50 мг (0,11 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1H-піразол-5-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину, 16 мг (0,22 ммоль) 2,2-диметилоксирану і 23 мг (0,17 ммоль) карбонату калію в 0,5 мл ДМФА перемішували при 130 °С в мікрохвильовій печі протягом 10 хвилин. Після охолодження добавляли 31 мг (0,29 ммоль) 2,2-диметилоксирану і суміш перемішували при 130 °С в мікрохвильовій печі протягом 10 хвилин. Після охолодження суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо з одержанням суміші сирих продуктів, яку використовували без додаткової очистки.

Стадія b:

2-метил-1-(3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}-1H-піразол-1-іл)пропан-2-ол



Розчин 30 мг сирого 2-метил-1-(3-[2-((3R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл)пропан-2-олу зі стадії а в 1,5 мл метанолу і 0,06 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом і ТГФ (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 8 мг (0,02 ммоль) цільового продукту.

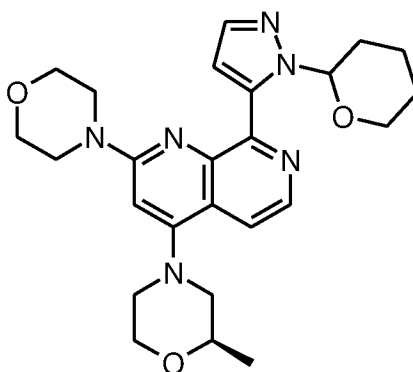
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,17 (6H), 1,30 (3H), 3,50-3,67 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 3,99-4,15 (1H), 4,15-4,40 (3H), 4,68 (1H), 4,81 (1H), 7,00 (1H), 7,40 (1H), 7,54-7,70 (2H), 7,89 (1H), 8,37 (1H), 8,56 (1H), 13,40 (1H).

Приклад 162

4-[(2R)-2-метилморфолін-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

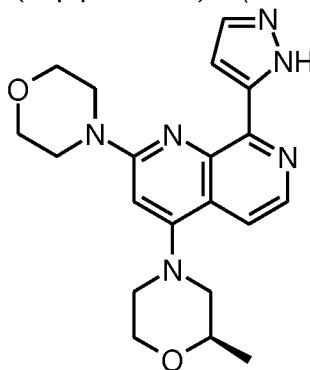
4-[(2R)-2-метилморфолін-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 103 мг (1,02 ммоль) гідрохлориду (2R)-2-метилморфоліну і 0,14 мл (1,02 ммоль) триметиламіну в 0,5 мл MeCN перемішували при 70 °C протягом ночі під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[(2R)-2-метилморфолін-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 178 мг сирого 4-[(2R)-2-метилморфолін-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 8,6 мл метанолу і 0,38 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 64 мг (0,17 ммоль) цільового продукту.

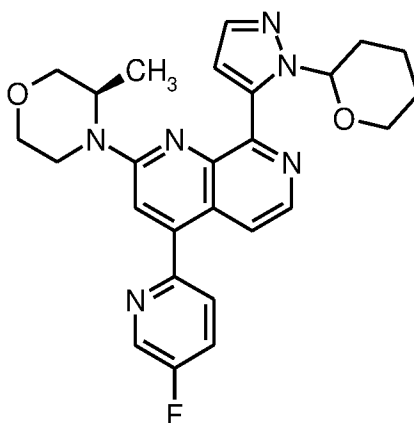
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,16 (3H), 2,57-2,69 (1H), 2,87 (1H), 3,32-3,41 (2H), 3,71 (4H), 3,77 (4H), 3,81-3,97 (3H), 6,81 (1H), 7,33 (1H), 7,59 (1H), 7,63 (1H), 8,31 (1H), 13,32 (1H).

Приклад 163

4-(5-Фторпіридин-2-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

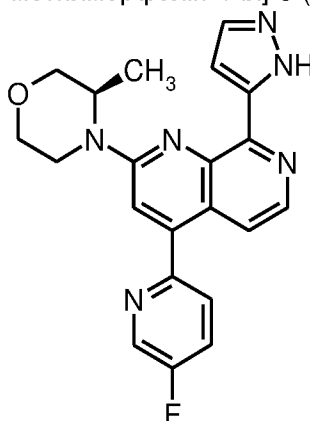
4-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 53 мг (0,38 ммоль) (5-фторпіридин-2-іл)боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 150 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 106 мг сирого 4-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,22 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 3 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

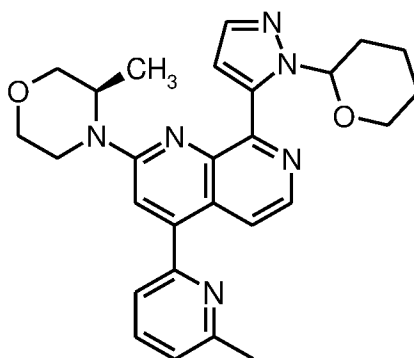
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,26-1,39 (3H), 3,53-3,65 (2H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,24 (1H), 4,67 (1H), 7,42 (1H), 7,44-7,53 (1H), 7,60 (1H), 7,62-7,67 (1H), 7,68-7,74 (1H), 7,87-8,13 (2H), 8,28-8,44 (1H), 8,84 (1H), 13,20 (1H).

Приклад 164

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(6-метилпіридин-2-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

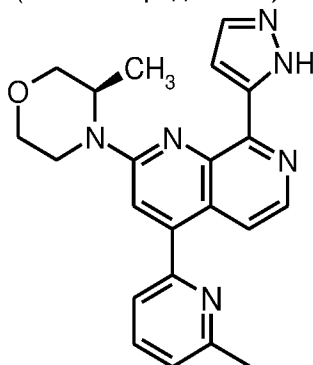
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(6-метилпіридин-2-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 52 мг (0,38 ммоль) (6-метилпіридин-2-іл)боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(6-метилпіридин-2-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 113 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(6-метилпіридин-2-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 5,4 мл метанолу і 0,24 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 4 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

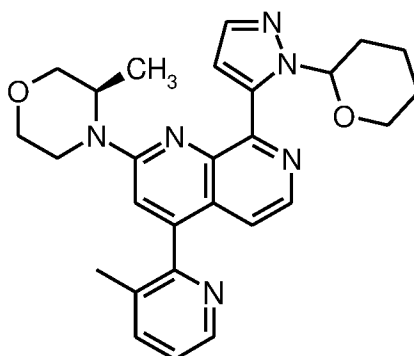
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 2,57-2,63 (3H), 3,53-3,64 (1H), 3,73 (1H), 3,80-3,89 (1H), 4,06 (1H), 4,22 (1H), 4,66 (1H), 7,44 (2H), 7,55 (1H), 7,58-7,68 (2H), 7,72 (1H), 7,93 (1H), 8,33 (1H), 13,42 (1H).

Приклад 165

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(3-метилпіридин-2-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

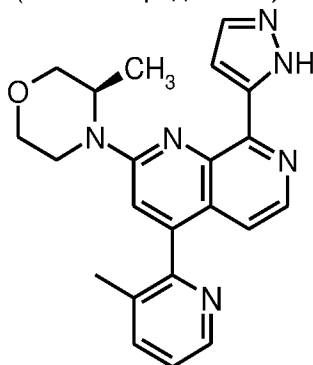
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(3-метилпіридин-2-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 52 мг (0,38 ммоль) (3-метилпіридин-2-іл)боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(3-метилпіридин-2-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 113 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(3-метилпіридин-2-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 4,3 мл метанолу і 0,19 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 4 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

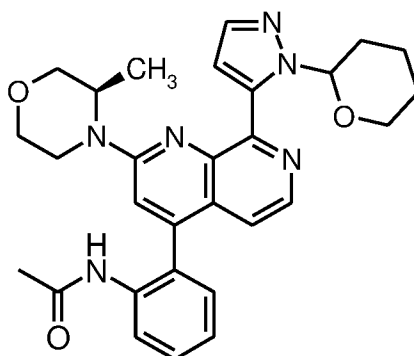
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,57 (d, 1H), 3,67-3,79 (m, 1H), 3,79-3,90 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,15-4,30 (m, 2H), 4,61 (1H), 6,96 (1H), 7,38-7,57 (3H), 7,65 (1H), 7,89 (1H), 8,27 (1H), 8,59 (1H), 13,43 (1H).

Приклад 166

N-(2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}феніл)ацетамід

Стадія а:

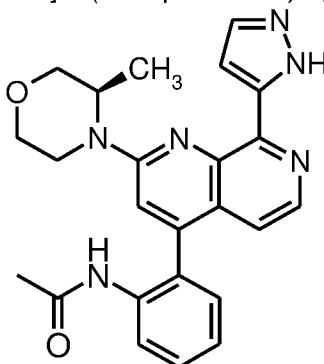
N-(2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}феніл)ацетамід



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}-трифторметансульфонату, 68 мг (0,38 ммоль) (2-ацетамідофеніл)боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 7 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

N-(2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}феніл)ацетамід



Розчин 164 мг сирого N-(2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}феніл)ацетаміду зі стадії а в 1,5 мл метанолу і 0,37 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насуху. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 11 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

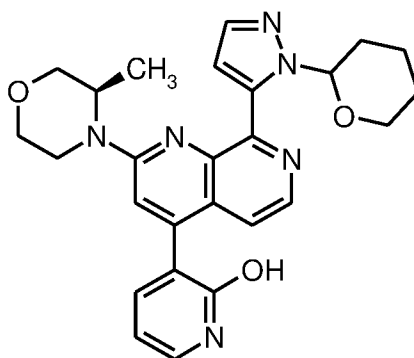
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,32 (3H), 1,71 (3H), 3,50-3,64 (1H), 3,64-3,78 (1H), 3,78-3,92 (1H), 4,07 (1H), 4,23 (1H), 4,59 (1H), 7,02 (1H), 7,20-7,47 (4H), 7,47-7,60 (1H), 7,65 (1H), 7,74 (1H), 8,24 (1H), 9,16 (1H), 12,82 (1H).

Приклад 167

3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}піридин-2-ол

Стадія а:

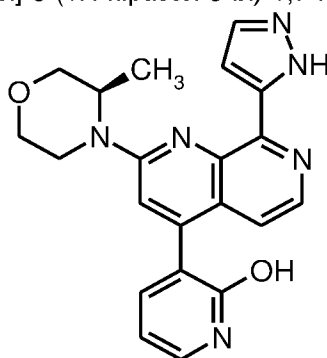
3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}піридин-2-ол



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 53 мг (0,38 ммоль) (2-гідроксипіридин-3-іл)боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргонном. Під аргонном реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}піридин-2-ол



Розчин 96 мг сирого 3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}піридин-2-олу зі стадії а в 5,1 мл метанолу і 0,20 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 2 мг (0,005 ммоль) цільового продукту.

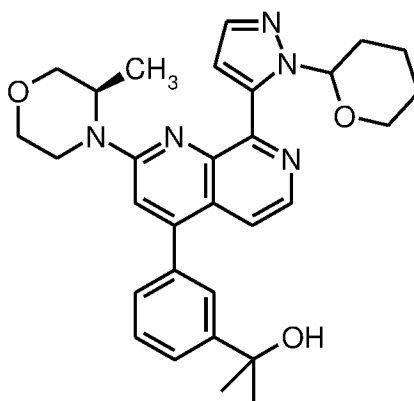
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,04 (1H), 4,18 (1H), 4,62 (1H), 6,39 (1H), 7,27 (1H), 7,40 (2H), 7,50-7,75 (3H), 8,28 (1H), 12,05 (1H), 13,39 (1H).

Приклад 168

2-{3-[2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}пропан-2-ол

Стадія а:

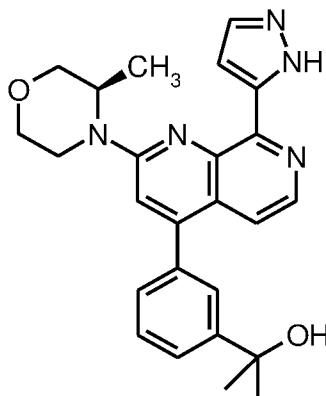
2-{3-[2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}пропан-2-ол



Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 53 мг (0,38 ммоль) (2-гідроксипіридин-3-іл)боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 247 мг (0,76 ммоль) карбонату цезію в 1,4 мл діоксану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-(3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}феніл)пропан-2-ол



Розчин 96 мг сирого 2-(3-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}феніл)пропан-2-олу зі стадії а в 5,1 мл метанолу і 0,20 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 2 мг (0,005 ммоль) цільового продукту.

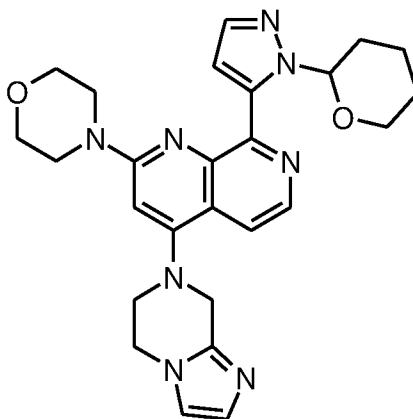
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,30 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,04 (1H), 4,18 (1H), 4,62 (1H), 6,39 (1H), 7,27 (1H), 7,40 (2H), 7,50-7,75 (3H), 8,28 (1H), 12,05 (1H), 13,39 (1H).

Приклад 169

4-(5,6-Дигідромідазо[1,2-а]піразин-7(8H)-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

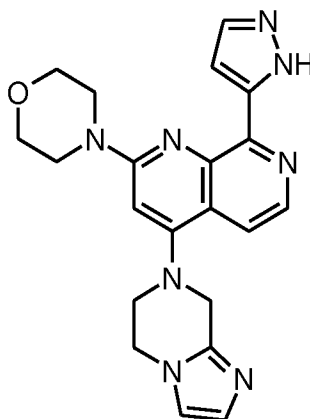
4-(5,6-дигідромідазо[1,2-а]піразин-7(8H)-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 122 мг (0,99 ммоль) 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразину в 0,4 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом 90 хвилин під аргонном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-7(8Н)-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 200 мг сирого 4-(5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-7(8Н)-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 1,9 мл метанолу і 0,47 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 5 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

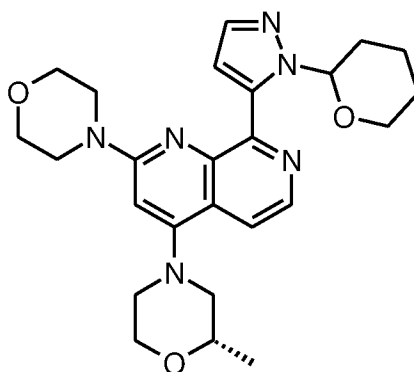
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 3,66 (2H), 3,72-3,87 (8H), 4,27-4,40 (2H), 4,47 (2H), 6,85-7,05 (2H), 7,23 (1H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 7,68 (1H), 8,34 (1H), 13,37 (1H).

Приклад 170

4-[(2S)-2-метилморфолін-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

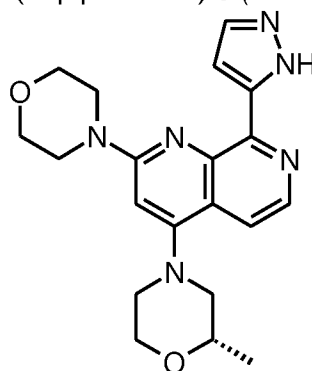
4-[(2S)-2-метилморфолін-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 103 мг (1,02 ммоль) (2S)-2-метилморфоліну в 0,5 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом ночі під аргонем. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[(2S)-2-метилморфолін-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 146 мг сирого 4-[(2S)-2-метилморфолін-4-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 7,0 мл метанолу і 0,31 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 62 мг (0,16 ммоль) цільового продукту.

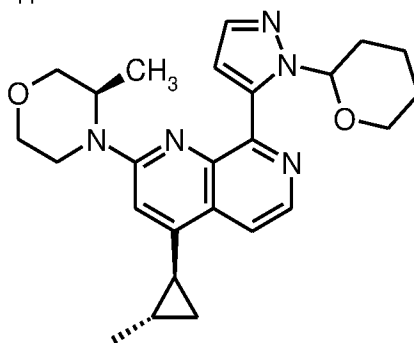
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,16 (3H), 2,57-2,69 (1H), 2,87 (1H), 3,32-3,41 (2H), 3,71 (4H), 3,77 (4H), 3,81-3,97 (3H), 6,81 (1H), 7,33 (1H), 7,59 (1H), 7,63 (1H), 8,31 (1H), 13,32 (1H).

Приклад 171

4-[(Транс)-2-метилциклопропіл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

4-[(транс)-2-метилциклопропіл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин

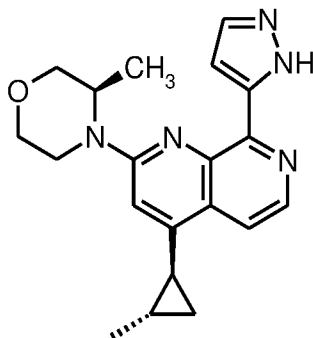


Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-

1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 69 мг (0,38 ммоль) складного ефіру транс-1-метилциклопропіл-2-боронової кислоти, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл ацетонітрилу і 1,0 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[(транс)-2-метилциклопропіл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 113 мг сирого 4-[(транс)-2-метилциклопропіл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 3,0 мл метанолу і 0,26 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 8 мг (0,02 ммоль) цільового продукту.

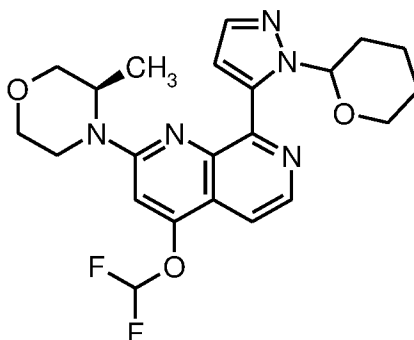
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,86-0,94 (1H), 1,19-1,28 (5H), 1,28-1,34 (3H), 2,14-2,24 (1H), 3,22-3,32 (1H), 3,54 (1H), 3,69 (1H), 3,81 (1H), 4,03 (1H), 4,09-4,24 (1H), 4,49-4,77 (1H), 7,00 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,93 (1H), 8,41 (1H), 13,38 (1H).

Приклад 172

4-(Дифторметокси)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

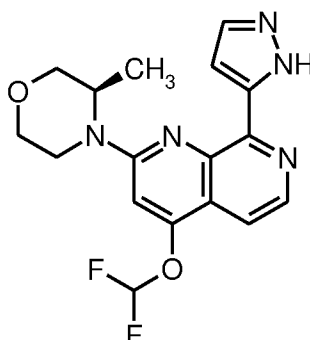
4-(дифторметокси)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 100 мг (0,25 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-олу, 66 мг (0,51 ммоль) хлордифтороцтової кислоти і 42 мг (0,30 ммоль) карбонату калію в 0,9 мл ДМФА і 0,9 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 90 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(дифторметокси)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 71 мг сирого 4-(дифторметокси)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 0,7 мл метанолу і 0,18 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 7 мг (0.02 ммоль) цільового продукту.

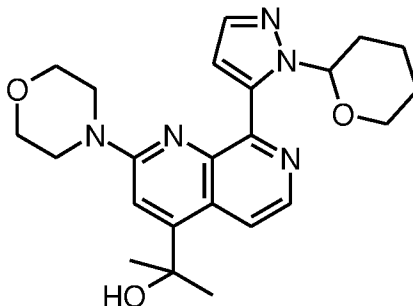
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,29 (3H), 3,56 (1H), 3,66-3,79 (1H), 3,84 (1H), 4,05 (1H), 4,15 (d, 1H), 4,58 (1H), 7,16 (1H), 7,39 (1H), 7,62 (1H), 7,66-7,74 (2H), 8,40 (1H), 13,40 (1H).

Приклад 173

2-[2-(Морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]пропан-2-ол

Стадія а:

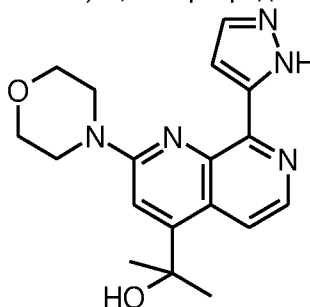
2-[2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл]пропан-2-ол



0,24 мл (0,71 ммоль) 3,0 М розчину метилброміду магнію в діетиловому ефірі по краплях добавляли до перемішаного розчину 100 мг (0,24 ммоль) метил-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилату в 4,0 мл ТГФ при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин і потім льодяну баню видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]пропан-2-ол



Розчин 80 мг сирого 2-[2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл]пропан-2-олу зі стадії а в 2,0 мл метанолу і 0,19 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х).

Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували насухо з одержанням 34 мг (0,09 ммоль) цільового продукту.

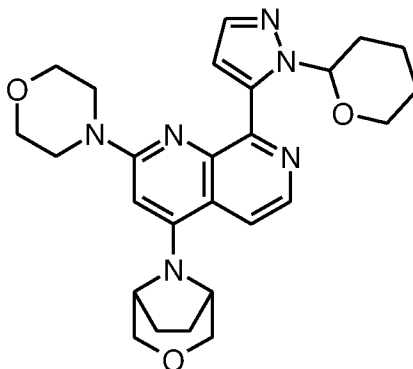
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,69 (6H), 3,73 (4H), 3,77-3,93 (4H), 5,60 (1H), 7,35 (1H), 7,46 (1H), 7,61 (1H), 8,28-8,45 (2H), 13,35 (1H).

5 Приклад 174

2-(морфолін-4-іл)-4-(3-окса-8-азабіцикло[3,2,1]окт-8-ил)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

2-(морфолін-4-іл)-4-(3-окса-8-азабіцикло[3,2,1]окт-8-ил)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



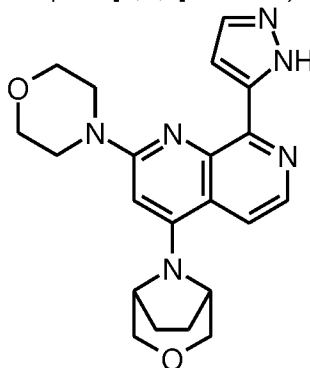
10

Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 153 мг (1,02 ммоль) гідрохлориду 3-окса-8-азабіцикло[3,2,1]октану (1:1) і 0,14 мл (1,02 ммоль) триетиламіну в 0,5 мл MeCN перемішували при 70 °C протягом 72 годин під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

15

Стадія б:

2-(морфолін-4-іл)-4-(3-окса-8-азабіцикло[3,2,1]окт-8-ил)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



20

Розчин 152 мг сирого 2-(морфолін-4-іл)-4-(3-окса-8-азабіцикло[3,2,1]окт-8-ил)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину зі стадії а в 7,2 мл метанолу і 0,32 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 12 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

25

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1,92 (3H), 3,58-3,72 (6H), 3,72-3,86 (4H), 3,94 (2H), 4,15 (2H), 6,70 (1H), 7,34 (1H), 7,60 (1H), 7,71 (1H), 8,31 (1H), 13,34 (1H).

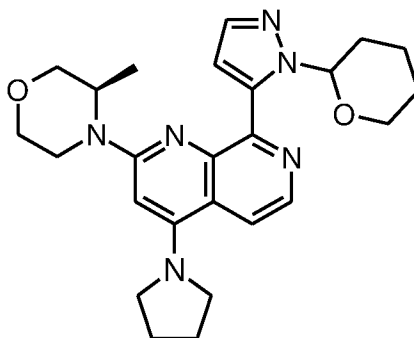
30

Приклад 175

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(піролідин-1-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

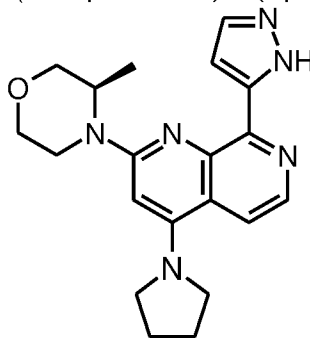
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(піролідин-1-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 75 мг (0,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 35 мг (0,50 ммоль) піролідину в 0,21 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом 90 хвилин під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(піролідин-1-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 10 мг сирого 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(піролідин-1-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 0,5 мл метанолу і 0,02 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 2 мг (0,005 ммоль) цільового продукту.

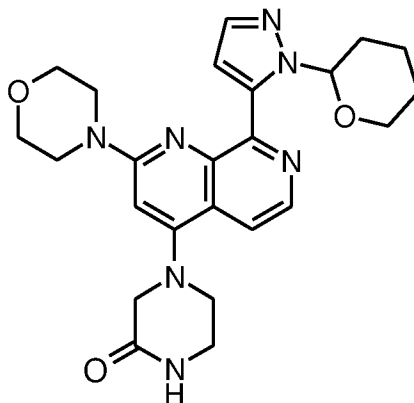
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 1,47 (3H), 2,20 (4H), 3,55 (1H), 3,66-3,94 (7H), 4,04 (1H), 4,16-4,37 (2H), 5,75 (1H), 7,12 (1H), 7,77 (1H), 7,90 (1H), 8,53 (1H).

Приклад 176

4-[2-(Морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піперазин-2-он

Стадія а:

4-{2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}піперазин-2-он

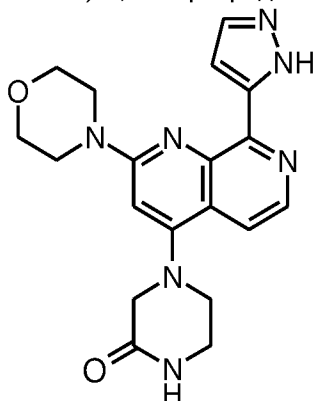


Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-

- 1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 99 мг (0,99 ммоль) піперазин-2-ону в 0,4 мл MeCN перемішували при 70 °C протягом 3 годин під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піперазин-2-он



- Розчин 182 мг сирого 4-[2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл]піперазин-2-ону зі стадії а в 1,8 мл метанолу і 0,45 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 32 мг (0,08 ммоль) цільового продукту.

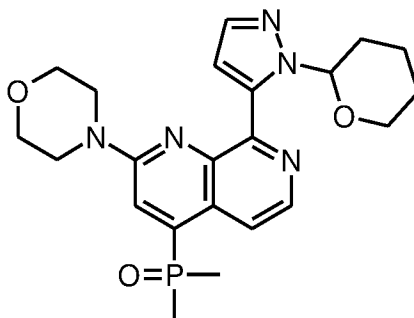
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 3,39-3,45 (2H), 3,45-3,55 (2H), 3,64-3,88 (10H), 6,84 (1H), 7,35 (1H), 7,63 (2H), 8,11 (1H), 8,32 (1H), 13,36 (1H).

Приклад 177

4-(Диметилфосфорил)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

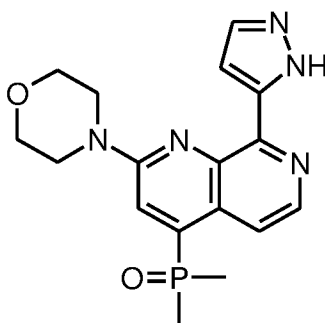
4-(диметилфосфорил)-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



- Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 36 мг (0,33 ммоль) диметилфосфіноксида, 34 мг (0,029 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) і 0,06 мл (0,44 ммоль) триетиламіну в 0,9 мл ацетонітрилу дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(диметилфосфорил)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 210 мг сирого 4-(диметилфосфорил)-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 2,2 мл метанолу і 0,55 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 21 мг (0,06 ммоль) цільового продукту.

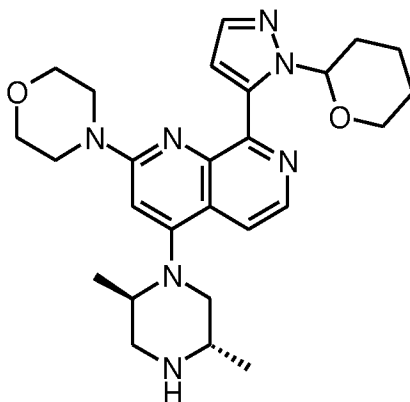
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,88 (3H), 1,92 (3H), 3,78 (8H), 7,35 (1H), 7,55-7,79 (2H), 8,33-8,51 (2H), 13,37 (1H).

Приклад 178

4-[(Транс)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

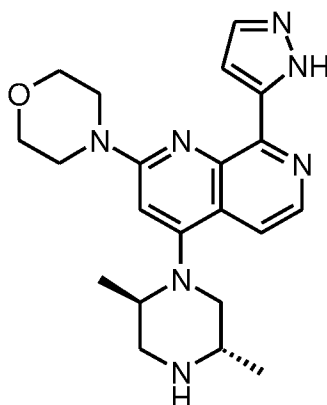
4-[(транс)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 113 мг (0,99 ммоль) (транс)-2,5-диметилпіперазину в 0,4 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом 3 годин під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[(транс)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 117 мг сирого 4-[(транс)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 1,1 мл метанолу і 0,28 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 3 мг (0,008 ммоль) цільового продукту.

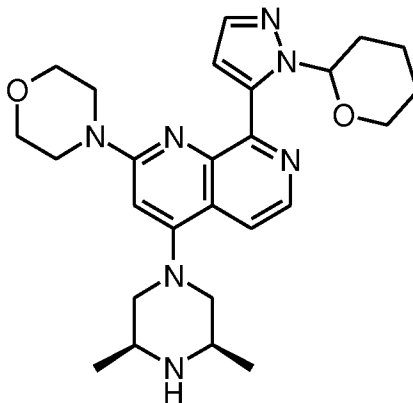
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,81-0,95 (3Н), 0,95-1,06 (3Н), 2,24-2,40 (1Н), 2,63-2,75 (1Н), 3,02-3,21 (4Н), 3,67-3,77 (4Н), 3,77-3,85 (4Н), 7,12 (1Н), 7,36 (1Н), 7,62 (1Н), 7,79 (1Н), 8,24 (1Н), 8,36 (1Н).

Приклад 179

4-[(Цис)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

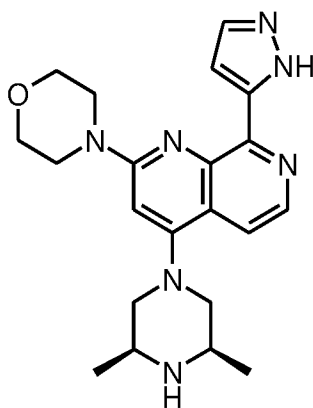
4-[(цис)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 113 мг (0,99 ммоль) (цис)-2,6-диметилпіперазину в 0,4 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом 90 хвилин під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-[(цис)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 189 мг сирого 4-[(цис)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 1,8 мл метанолу і 0,46 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 51 мг (0,13 ммоль) цільового продукту.

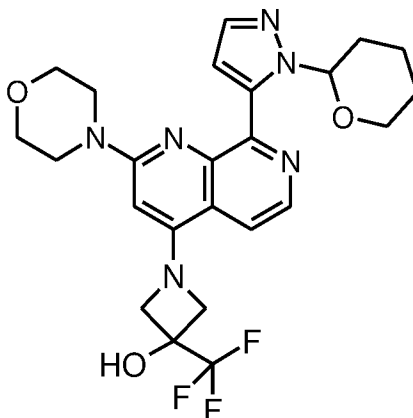
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,03 (6Н), 2,30-2,42 (2Н), 2,94-3,16 (2Н), 3,35 (2Н), 3,63-3,74 (4Н), 3,74-3,87 (4Н), 6,75 (1Н), 7,34 (1Н), 7,59 (2Н), 8,28-8,35 (1Н), 13,33 (1Н).

Приклад 180

1-[2-(Морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]-3-(трифторметил)азетидин-3-ол

Стадія а:

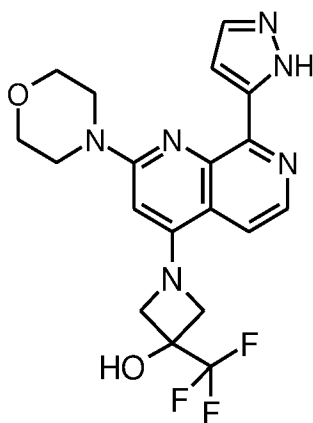
1-[2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл]-3-(трифторметил)азетидин-3-ол



Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 182 мг (1,02 ммоль) гідрохлориду 3-(трифторметил)азетидин-3-олу (1:1) і 0,14 мл (1,02 ммоль) триметиламіну в 0,5 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом 90 хвилин під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

1-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]-3-(трифторметил)азетидин-3-ол

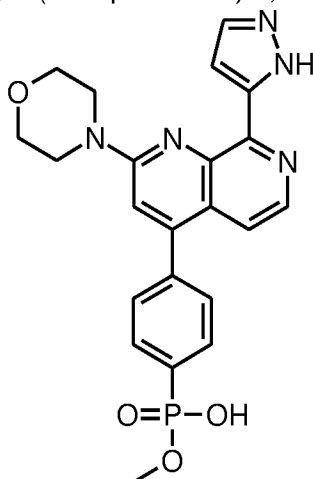


Розчин 156 мг сирого 1-[2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл]-3-(трифторметил)азетидин-3-олу зі стадії а в 7,0 мл метанолу і 0,31 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насуху. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 6 мг (0,02 ммоль) цільового продукту.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 3,53-3,71 (4Н), 3,71-3,84 (4Н), 4,30 (2Н), 4,64 (2Н), 6,23 (1Н), 7,30 (1Н), 7,47 (1Н), 7,54-7,68 (2Н), 8,22 (1Н), 13,33 (1Н).

Приклад 181

Метилгідро{4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}фосфонат



Суміш 33 мг (0,07 ммоль) диметил{4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}фосфонату і 0,14 мл (0,28 ммоль) 2 н. водного розчину гідроксиду натрію в 0,14 мл MeOH перемішували при 70 °С протягом 4 годин. Значення рН доводили до 6 шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію і суміш екстрагували ТГФ (3х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: кислі умови) з одержанням 1 мг (0,002 ммоль) цільового продукту.

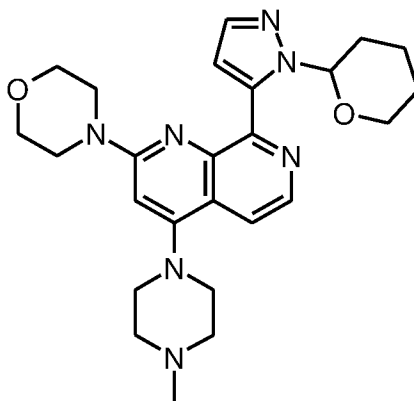
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 3,56-3,63 (8Н), 3,80 (3Н), 7,40 (1Н), 7,41 (1Н), 7,52 (1Н), 7,65 (1Н), 7,69 (2Н), 7,89 (3Н), 8,33 (1Н)

Приклад 182

4-(4-Метилпіперазин-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

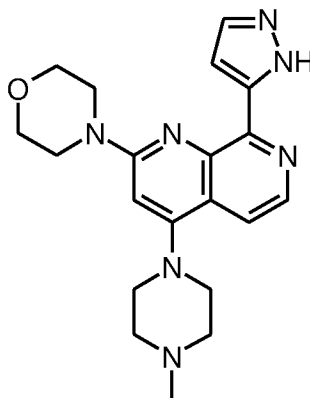
4-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату і 100 мг (0,99 ммоль) 1-метилпіперазину в 0,4 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом 90 хвилин під аргонем. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-[(3aR, 6aS)-тетрагідро-1H-фуро[3,4-с]пірол-5(3H)-іл]-1,7-нафтиридин



Розчин 204 мг сирого 2-(морфолін-4-іл)-4-[(3aR, 6aS)-тетрагідро-1H-фуро[3,4-с]пірол-5(3H)-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 2,0 мл метанолу і 0,51 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 7 мг (0,02 ммоль) цільового продукту.

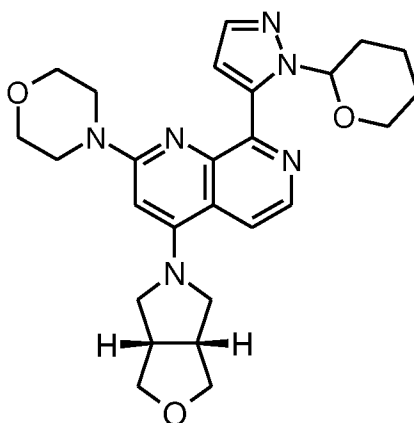
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 2,30 (3H), 2,61 (4H), 3,18 (4H), 3,62-3,75 (4H), 3,78 (4H), 6,81 (1H), 7,35 (1H), 7,53-7,69 (2H), 8,32 (1H), 13,35 (1H).

Приклад 183

2-(Морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-[(3aR, 6aS)-тетрагідро-1H-фуро[3,4-с]пірол-5(3H)-іл]-1,7-нафтиридин

Стадія а:

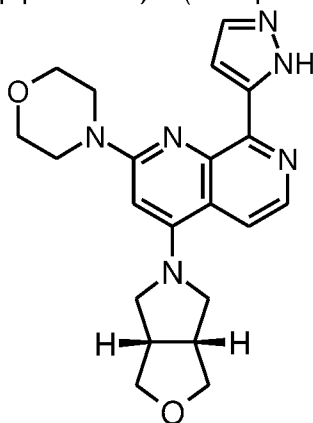
2-(морфолін-4-іл)-4-[(3aR, 6aS)-тетрагідро-1H-фуро[3,4-с]пірол-5(3H)-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 153 мг (1,00 ммоль) гідрохлориду (3aR, 6aS)-гексагідро-1Н-фуоро[3,4-с]піролу і 0,14 мл (1,00 моль) триетиламіну в 0,4 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом 3 годин під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 176 мг сирого 2-(морфолін-4-іл)-4-[(3aR, 6aS)-тетрагідро-1Н-фуоро[3,4-с]пірол-5(3Н)-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 8,2 мл метанолу і 0,37 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 13 мг (0,03 ммоль) цільового продукту.

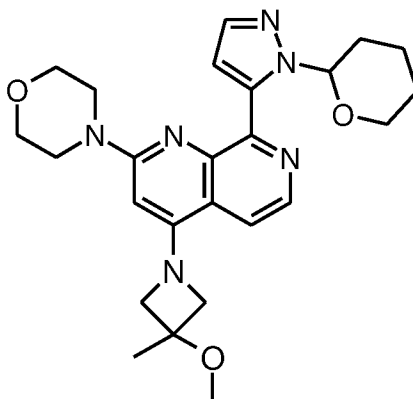
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 2,30 (3H), 2,61 (4H), 3,18 (4H), 3,62-3,75 (4H), 3,78 (4H), 6,81 (1H), 7,35 (1H), 7,53-7,69 (2H), 8,32 (1H), 13,35 (1H).

Приклад 184

4-(3-Метокси-3-метилазетидин-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

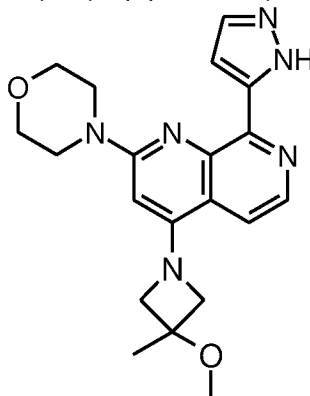
4-(3-метокси-3-метилазетидин-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 137 мг (0,99 ммоль) гідрохлориду 3-метокси-3-метилазетидину і 0,28 мл (1,99 ммоль) триметиламіну в 0,4 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом 90 хвилин під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

4-(3-метокси-3-метилазетидин-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 225 мг сирого 4-(3-метокси-3-метилазетидин-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 2,3 мл метанолу і 0,56 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 3 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

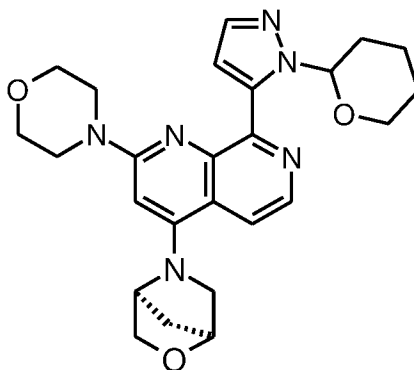
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,52 (3H), 3,25 (3H), 3,59-3,71 (4H), 3,71-3,85 (4H), 4,17 (2H), 4,27 (2H), 6,11 (1H), 7,31 (1H), 7,59 (1H), 7,65 (1H), 8,22 (1H), 13,36 (1H).

Приклад 185

2-(Морфолін-4-іл)-4-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2,2,1]гепт-5-ил]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

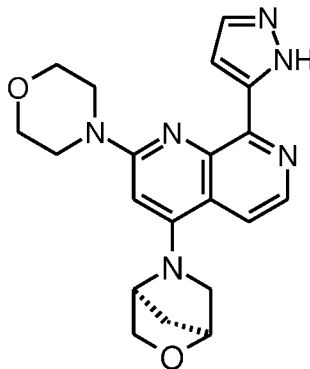
2-(морфолін-4-іл)-4-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2,2,1]гепт-5-ил]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



Суміш 150 мг (0,29 ммоль) 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 139 мг (1,00 ммоль) гідрохлориду (1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2,2,1]гептану і 0,14 мл (1,02 ммоль) триметиламіну в 0,4 мл MeCN перемішували при 70 °С протягом ночі під аргоном. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-(морфолін-4-іл)-4-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2,2,1]гепт-5-іл]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Розчин 172 мг сирого 2-(морфолін-4-іл)-4-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2,2,1]гепт-5-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридину зі стадії а в 8,3 мл метанолу і 0,37 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 39 мг (0,10 ммоль) цільового продукту.

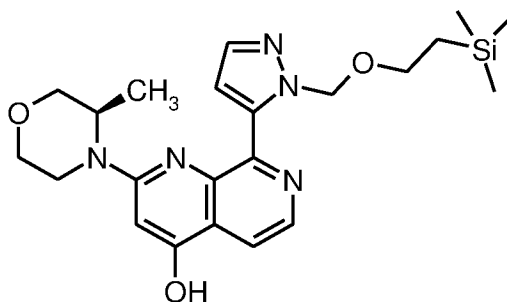
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1,91 (1H), 2,03 (1H), 3,38 (1H), 3,56-3,72 (4H), 3,72-3,86 (5H), 3,89-4,14 (2H), 4,64 (1H), 4,78 (1H), 6,44 (1H), 7,29 (1H), 7,58 (1H), 7,70 (1H), 8,20 (1H), 13,32 (1H).

Приклад 186

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[(метилсульфаніл)метил]-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-ол

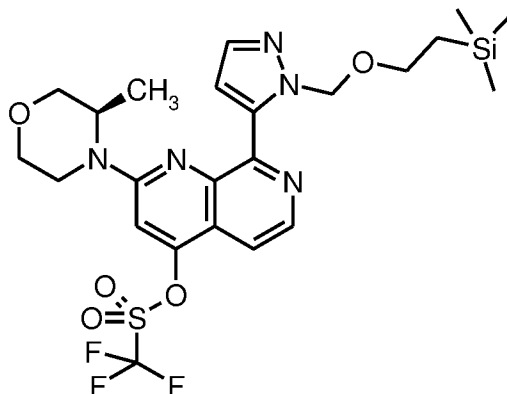


Суспензію 2310 мг (8,3 ммоль) 8-хлор-2-(3-метилморфолін-4-іл)-1,7-нафтиридин-4-олу, 3000 мг (12,4 ммоль) (1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1Н-піразол-5-іл)боронової кислоти, 1348 мг (1,7 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 4251 мг (13,0 ммоль) карбонату цезію в 69 мл діоксану дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 1 години. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і потім концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт: від 100 % Нех до 100 % EtOAc) з одержанням 1710 мг (3,9 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = -0,35 - -0,27 (9H), 0,47-0,61 (2H), 1,18 (3H), 3,06-3,29 (3H), 3,46 (1H), 3,63 (1H), 3,74 (1H), 3,95 (2H), 4,32 (1H), 5,81 (1H), 5,88 (1H), 6,59 (1H), 6,98 (1H), 7,63 (1H), 7,78 (1H), 8,32 (1H), 11,49 (1H).

Стадія b:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонат

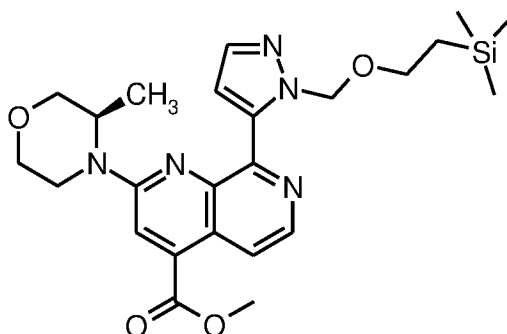


Суміш 1710 мг (3,9 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-олу, 1549 мг (4,3 ммоль) 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-[(трифторметил)сульфоніл]метансульфонамід і 1,35 мл (7,7 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну в 22 мл ДХМ перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт: від 100 % Нех до суміші гексан/EtOAc 50 %) з одержанням 1870 мг (3,3 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = -0,37 (9H), 0,43-0,64 (2H), 1,23 (3H), 3,13-3,30 (3H), 3,49 (1H), 3,64 (1H), 3,79 (1H), 3,96-4,03 (1H), 4,14 (1H), 4,48 (1H), 5,82 (1H), 5,89 (1H), 7,05 (1H), 7,64 (1H), 7,68 (1H), 7,76 (1H), 8,54 (1H).

Стадія c:

метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-карбоксилат

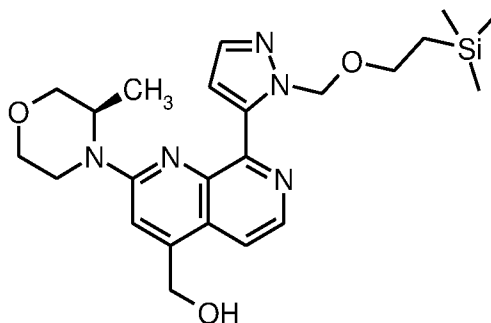


В автоклаві суміш 1800 мг (3,14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 133 мг (0,31 ммоль) 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану, 70 мг (0,31 ммоль) ацетату паладію(II) і 0,9 мл триетиламіну (6,3 ммоль) в 22 мл ДМФА і 12 мл метанолу продували монооксидом вуглецю при кімнатній температурі. Тиск монооксида вуглецю в автоклаві піднімали до 13,7 бар і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Тиск в автоклаві скидали і потім піднімали монооксидом вуглецю до 16,1 бар. Суміш перемішували при 80 °С протягом 24 годин. Тиск в автоклаві скидали і після охолодження суміш розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт: від 100 % Нех до 100 % EtOAc) з одержанням 720 мг (1,49 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = -0,48 - -0,30 (9H), 0,42-0,61 (2H), 1,22 (3H), 3,20 (3H), 3,48 (1H), 3,54-3,68 (1H), 3,75 (1H), 3,88-4,05 (4H), 4,10 (1H), 4,50 (1H), 5,78 (1H), 5,85 (1H), 6,96 (1H), 7,66 (1H), 7,87 (1H), 8,19 (1H), 8,46 (1H).

Стадія d:

{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}метанол

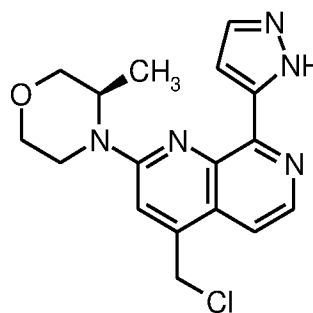
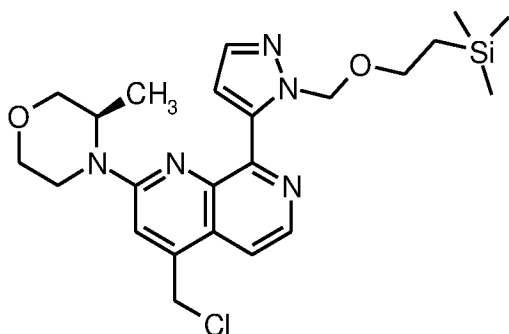


3,0 мл (3,00 ммоль) 1M розчину DIBAL в толуолі добавляли до розчину 720 мг (1,49 ммоль) метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-карбоксилату в 17 мл сухого ТГФ при кімнатній температурі і суміш перемішували при 70 °С протягом 4 годин. Після охолодження суміш розбавляли 25 мл насиченого розчину хлориду амонію і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом і фільтрували з використанням фільтра Ватмана. Органічну фазу концентрували і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт: від 100 % Нех до 100 % EtOAc) з одержанням 405 мг (0,89 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = -0,37- -0,25 (9H), 0,39-0,62 (2H), 1,13-1,31 (3H), 3,12-3,28 (3H), 3,48 (1H), 3,63 (1H), 3,77 (1H), 3,98 (1H), 4,11 (1H), 4,47 (1H), 4,93 (2H), 5,65 (1H), 5,80 (1H), 5,86 (1H), 6,96 (1H), 7,45 (1H), 7,64 (1H), 7,72 (1H), 8,38 (1H).

Стадія e:

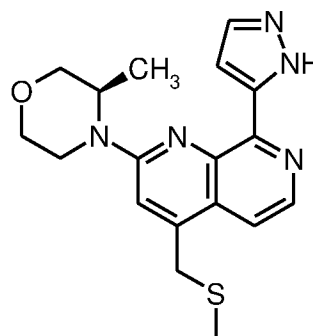
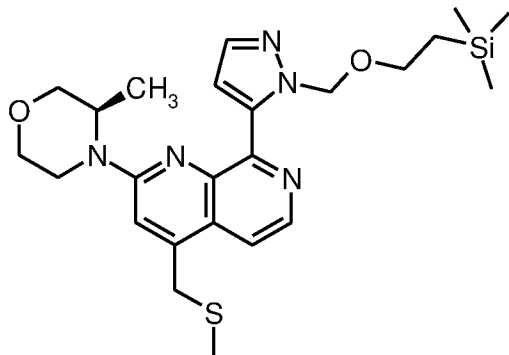
4-(хлорметил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин і 4-(хлорметил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



0,05 мл (0,66 ммоль) тіонілхлориду добавляли до перемішаного розчину {2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}метанолу в 33 мл сухого ДМФА при 0 °С. Суміш перемішували при 5 °С протягом 1 години. Добавляли толуол і реакційну суміш концентрували з одержанням сирової суміші 4-(хлорметил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридину і 4-(хлорметил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридину.

Стадія f:

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[(метилсульфаніл)метил]-8-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин і 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[(метилсульфаніл)метил]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



0,56 мл (1,71 ммоль) водного розчину метантиолату натрію (21 %) добавляли до 184 мг сирової суміші 4-(хлорметил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридину і 4-(хлорметил)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридину зі стадії e в 4,3 мл ацетону при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 150 хвилин, потім її розбавляли етилацетатом і промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 33 мг (0,07 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[(метилсульфаніл)метил]-8-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридину і 32 мг (0,09 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[(метилсульфаніл)метил]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридину.

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[(метилсульфаніл)метил]-8-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин:

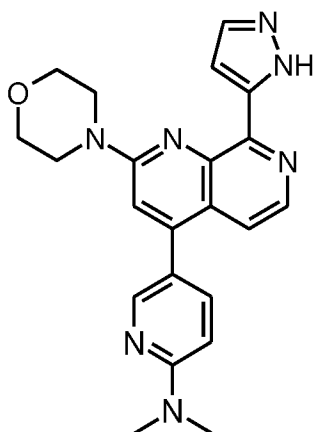
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = -0,14-0,02 (9H), 0,86 (2H), 1,24 (3H), 2,02 (3H), 3,26 (1H), 3,53 (1H), 3,60 (2H), 3,64-3,73 (1H), 3,77 (1H), 3,91-4,05 (1H), 4,10 (2H), 4,18 (1H), 4,53 (1H), 5,50 (2H), 7,17 (1H), 7,39 (1H), 7,81 (1H), 7,95 (1H), 8,35 (1H).

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[(метилсульфаніл)метил]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин:

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,20-1,36 (3H), 2,02 (3H), 3,32 (1H), 3,52-3,67 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 3,96-4,23 (4H), 4,55 (1H), 7,38 (1H), 7,47 (1H), 7,62 (1H), 7,83 (1H), 8,37 (1H), 13,38 (1H).

Приклад 187

N,N-диметил-5-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піридин-2-амін

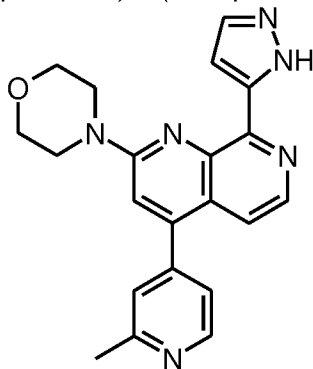


Приклад 187 одержували з використанням методів автоматизованої медичної хімії (див. приклади 346-437). Проте, початкова чистота не була достатньою для тестування і, отже, зразок необхідно було очищати за допомогою другої препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 1 мг (0,002 ммоль) цільового продукту.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 3,13 (6H), 3,80 (8H), 6,83 (1H), 7,31-7,49 (2H), 7,53 (1H), 7,64 (1H), 7,77 (1H), 8,18-8,39 (2H), 13,42 (1H).

Приклад 188

4-(2-Метилпіридин-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



Приклад 187 одержували з використанням методів автоматизованої медичної хімії (див. приклади 346-437). Проте, початкова чистота не була достатньою для тестування і, отже, зразок необхідно було очищати за допомогою другої препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 0,7 мг (0,002 ммоль) цільового продукту.

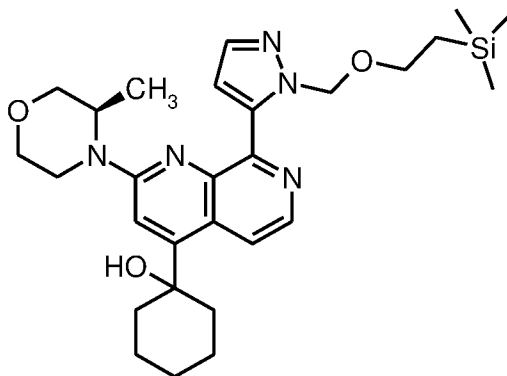
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 2,60 (3H), 3,80 (8H), 7,40 (2H), 7,43 (1H), 7,48 (1H), 7,54 (1H), 7,65 (1H), 8,34 (1H), 8,64 (1H), 13,44 (1H).

Приклад 189

1-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}циклогексаном

Стадія а:

1-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}циклогексаном

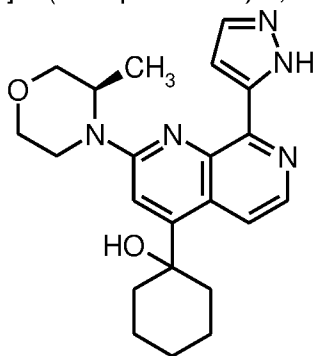


0,23 мл (0,12 ммоль) 0,5М розчину пентаметиленбіс(бромиду магнію) в ТГФ добавляли до

розчину 56 мг (0,12 ммоль) метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-карбоксилату в 3,0 мл ТГФ при 0 °С під аргоном. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин і потім 1 годину при кімнатній температурі. Додавали додаткові 0,12 мл (0,06 ммоль) 0,5М розчину пентаметилебніс(броміду магнію) в ТГФ і суміш перемішували протягом 150 хвилин при кімнатній температурі. Суміш розбавляли водним розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнт: від 100 % Нех до суміші гексан/ЕтОАс 50 %) з одержанням 26 мг (0,05 ммоль) цільового продукту.

Стадія b:

1-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}циклогексаном



0,04 мл (0,08 ммоль) 2 н. водного розчину хлороводню додавали до розчину 20 мг (0,038 ммоль) 1-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}циклогексанолу зі стадії а в 0,4 мл діоксану. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 годин. Суміш розбавляли водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х) і ДХМ (1х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний очисник: основні умови) з одержанням 4 мг (0,01 ммоль) цільового продукту.

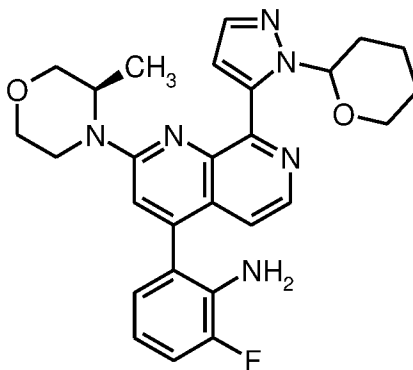
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,25 (3H), 1,41-1,57 (2H), 1,57-1,68 (1H), 1,70-1,84 (1H), 1,96-2,11 (2H), 3,31 (1H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,12 (1H), 4,53 (1H), 4,89-5,01 (2H), 5,09-5,29 (1H), 5,61 (1H), 5,77 (1H), 7,36 (1H), 7,49 (1H), 7,60 (1H), 7,77 (1H), 8,34 (1H), 13,36 (1H).

Приклад 190

5-Фтор-2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}анілін

Стадія а:

2-фтор-6-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}анілін

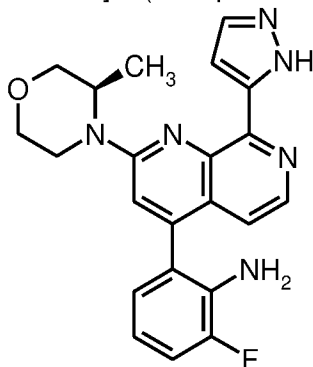


Суспензію 100 мг (0,19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату, 90 мг (0,38 ммоль) 2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аніліну, 15 мг (0,019 ммоль) комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) і 65 мг (0,47 ммоль) карбонату калію в 2,0 мл ацетонітрилу і 1,0 мл води дегазували аргоном. Під аргоном реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням

фільтра Ватмана і потім концентрували з одержанням сирого продукту, який використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

2-фтор-6-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}анілін



5

Розчин 156 мг сирого 2-фтор-6-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}аніліну зі стадії а в 5,8 мл метанолу і 0,30 мл 2 н. хлористоводневої кислоти перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фази фільтрували з використанням фільтра Ватмана і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (автоматичний

10

очисник: кислі умови) з одержанням 2 мг (0.005 ммоль) цільового продукту.
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,22-1,40 (3H), 3,51-3,64 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,21 (1H), 4,54-4,70 (1H), 4,89 (2H), 6,62-6,76 (1H), 6,90 (1H), 6,97-7,26 (2H), 7,39 (1H), 7,44 (1H), 7,55-7,74 (1H), 8,28 (1H), 13,42 (1H).

15

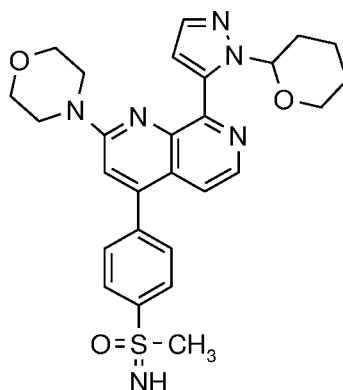
Приклад 191

(Метил{4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}оксидо-λ⁶-сульфаніліден)ціанамід

Стадія а:

4-[4-(метилсульфонімідоїл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-{1-[(2)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин

20



4-[(2-(Морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл]феніл-N-етоксикарбоніл-S-метилсульфоксимід (1,00 г, 1,52 ммоль) солубілізували в розчині NaOMe (30 % розчин в MeOH, 25 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і розбавляли ДХМ і Н₂О. Водну фазу два рази екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з кількісним виходом без додаткової очистки.

25

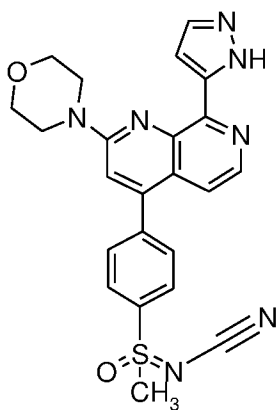
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,40-1,66 (m, 3H), 1,99 (br. s., 2H), 2,30-2,47 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,72 (s, 8H), 4,35 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,06-6,12 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,38 (d, 1H).

30

Стадія b:

(метил{4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}оксидо-λ⁶-сульфаніліден)ціанамід

35



4-[4-(Метилсульфонімідоїл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-{1-[(2)-тетрагідро-2Н-піран-2-іл]-1Н-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин (200 мг, 0,39 ммоль) солюбілізували в ДХМ (6 мл). Послідовно добавляли DMAP (51 мг, 0,42 ммоль) і BrCN (82 мг, 0,77 ммоль, 3М розчин). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і розбавляли MeOH. Суспензію фільтрували, промивали MeOH і сушили при зниженому тиску. Сиру тверду речовину (74 мг) потім солюбілізували в ДХМ (2 мл) і добавляли 3М HCl (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при к.т. Реакційну суміш гасили шляхом додавання насич. розчину бікарбонату натрію і тверду речовину відфільтровували і сушили. Зазначену у заголовку сполуку одержували без додаткової очистки (60 мг).

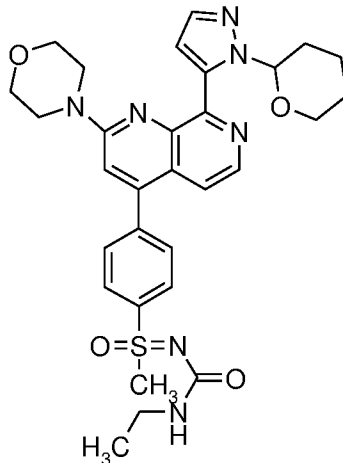
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 3,76-3,85 (m, 11H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (br. s, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H).

Приклад 192

1-Етил-3-(метил{4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}оксидо-λ⁶-сульфаніліден)сечовина

Стадія а:

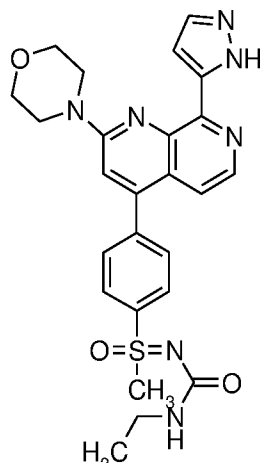
(метил{4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}оксидо-λ⁶-сульфаніліден)ціанамід



4-[4-(Метилсульфонімідоїл)феніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-{1-[(2)-тетрагідро-2Н-піран-2-іл]-1Н-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин (100 мг, 0,19 ммоль) солюбілізували в ДХМ (6 мл). Добавляли триетиламін (39 мг, 0,39 ммоль) і етилізоціанат (27 мг, 0,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при к.т. і добавляли триетиламін (195 мг, 3,89 ммоль) і етилізоціанат (135 мг, 1,95 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при к.т. і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину солюбілізували в ДМФА (6 мл) і добавляли триетиламін (195 мг, 3,89 ммоль) і етилізоціанат (135 мг, 1,95 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 48 год. при 60 °С. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу сушили (силиконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 100 % гексану до 100 % AcOEt до 20 % MeOH). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 78 % (93 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 0,99 (t, 3H), 1,40 1,66 (m, 3H), 1,99 (s, 2H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,90-3,04 (m, 2H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,72 (s, 9H), 6,09 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,39 (d, 1H).

Стадія b:

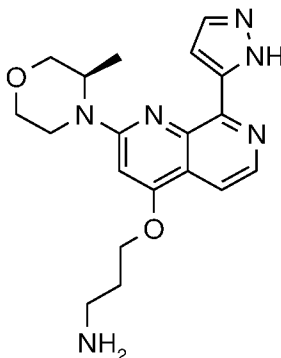
1-етил-3-(метил{4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}оксидо-λ⁶-сульфаніліден)сечовина



- 5 (Метил{4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}оксидо-λ⁶-сульфаніліден)ціанамід (93 мг, 46 ммоль) солюбілізували в ДХМ (3 мл) і добавляли 3М HCl (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при к.т. і потім гасили насич. розчином NaHCO₃. Водну фазу екстрагували за допомогою ДХМ і органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Сирчу речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (від 100 % гексану до 100 % AcOEt до 20 % MeOH) і зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 85 % (68 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,99 (t, 3H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,80 (s, 8H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,43 (br. s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,65 (br. s, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 13,37-13,47 (m, 1H).

Приклад 193

- 15 3-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)пропан-1-амін



- 20 Трет-бутил[3-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)пропіл]карбамат (80 мг, 0,15 ммоль) солюбілізували в ДХМ (2 мл) і добавляли ТФО (0,22 мл, 2,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували 2 год. при к.т. і гасили насич. розчином NaHCO₃. Водну фазу екстрагували за допомогою ДХМ і органічну фазу сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску.

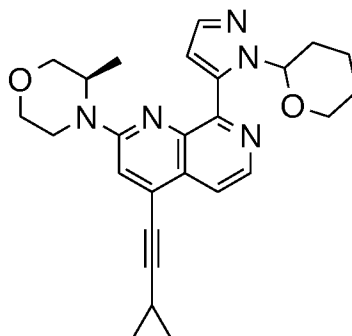
- 25 Сирчу речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (система ACN/H₂O/мурашина кислота). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 18 % (10 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,27 (d, 3H), 2,11 (quin, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,30 (dt, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 4,56-4,64 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,30-8,41 (m, 2H).

Приклад 194

- 30 4-(4-Циклопропіл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія а:

4-(циклопропілетиніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин

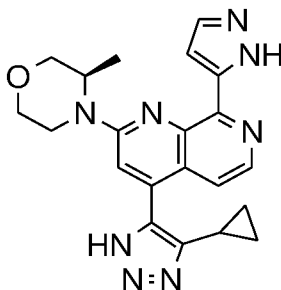


2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонат (150 мг, 284 мкмоль), йодид міді(I) (5,53 мг, чистота 98 %, 28,4 мкмоль) і триетиламін (790 мкл, 5,7 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (4,0 мл). Реакційну суміш дегазували аргоном. Послідовно добавляли етинільциклопропан (74 мкл, чистота 98 %, 850 мкмоль) і хлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (8,15 мг, 98 % чистота, 11,4 мкмоль) і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при 45 °С. Потім реакційну суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ і воді і водну фазу екстрагували 3х ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили (силіконовий фільтр) і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (суміш Hex/EtOAc) і зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 87 % (110 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 0,90-0,98 (m, 2H), 1,01-1,08 (m, 2H), 1,15-1,22 (m, 3H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,52-1,65 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 1H), 3,11-3,30 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,07-4,16 (m, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 6,07 (ddd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,44 (d, 1H).

Стадія b:

4-(4-циклопропіл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



4-(Циклопропілетиніл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин (70,0 мг, 158 мкмоль) солубілізували в трет-бутанолі (1,8 мл) і воді (1,8 мл). Добавляли азид натрію (10,3 мг, 158 мкмоль) і суміш перемішували протягом 5 хв. при к.т. Добавляли гідрат сульфату міді(II) (19,7 мг, 78,9 мкмоль) і (+)-L-аскорбат натрію (15,6 мг, 78,9 мкмоль) і суміш перемішували протягом 16 год. при 100 °С.

Потім реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли ДХМ і промивали H₂O. Органічну фазу сушили і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш H₂O/ACN/мурашина кислота). Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 1 % (1 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 0,82-0,89 (m, 2H), 0,94-1,00 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,89-1,99 (m, 1H), 3,52-3,65 (m, 2H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,56-4,64 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,44 (br. s., 1H).

Наступні сполуки таблиці 1 одержували відповідно до схеми 3 і за аналогією з прикладом 54.

Таблиця 1

Приклад	Структура	ЯМР Назва
195		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,12 (t, 3H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,81 (s, 8H), 7,41 (s, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 13,43 (s, 1H). 4-етилсульфініл-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
196		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 0,94 (d, 3H), 1,40 (d, 3H), 3,18-3,27 (m, 1H), 3,81 (d, 8H), 7,41 (s, 1H), 7,63-7,71 (m, 3H), 8,41 (d, 1H), 13,45 (s, 1H). 2-(морфолін-4-іл)-4-[пропан-2-ілсульфініл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
197		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,27 (d, 3H), 2,25-2,35 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,56 (td, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,56-4,65 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,36 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
198		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 3,83 (s, 8H), 7,35 (br. s., 1H), 7,54 (t, 3H), 7,62 (br. s., 1H), 7,71 (d, 1H), 7,89-7,95 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 2-(морфолін-4-іл)-4-(фенілсульфоніл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
199		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,25 (d, 6H), 3,69 (spt, 1H), 3,80 (br. s., 8H), 7,37 (br. s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 13,46 (br. s, 1H). 2-(морфолін-4-іл)-4-(пропан-2-ілсульфоніл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
200		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,19 (t, 3H), 3,56 (q, 2H), 3,80 (s, 8H), 7,37 (br. s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,91 (br. s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 13,44 (br. s, 1H). 4-(етилсульфоніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Таблиця 1

Приклад	Структура	ЯМР Назва
201		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 3,83 (s, 8H), 7,30 (br. s, 1H), 7,60-7,69 (m, 3H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,12-8,17 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,40 (br. s, 1H). 2-(морфолін-4-іл)-4-(фенілсульфініл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
202		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 2,93 (s, 3H), 3,80 (s, 8H), 7,39 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 4-(метилсульфініл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
203		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,20-1,32 (m, 3H), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,83-2,97 (m, 1H), 2,97-3,10 (m, 2H), 3,17-3,30 (m, 1H), 3,29-3,38 (m, 2H), 3,44-3,62 (m, 2H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,14-4,24 (m, 1H), 4,56-4,70 (m, 1H), 7,29-7,41 (m, 2H), 7,58-7,88 (m, 2H), 8,31-8,41 (m, 1H), 13,37 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-оксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
204		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,20-1,31 (m, 3H), 2,11-2,21 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,26-3,37 (m, 2H), 3,43-3,60 (m, 3H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,96-4,08 (m, 2H), 4,14-4,26 (m, 1H), 4,56-4,71 (m, 1H), 5,79 (t, 1H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,58-7,91 (m, 2H), 8,38 (dd, 1H), 13,32-13,43 (m, 1H). 4-(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Наступні сполуки таблиці 2 одержували відповідно до схеми 4 і за аналогією з прикладами 63, 70, 85 і 107.

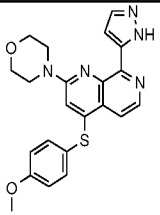
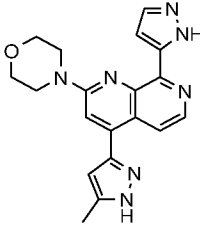
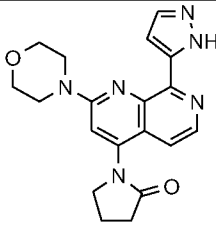
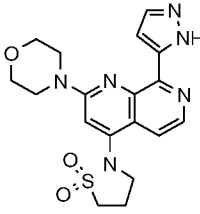
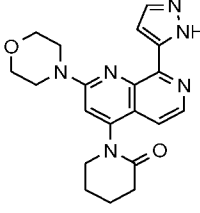
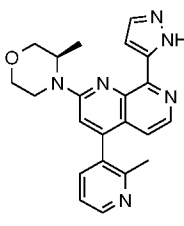
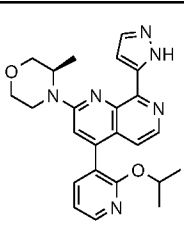
Таблиця 2

Приклад	Структура	ЯМР Назва
205		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 3,38 (dd, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,62-4,71 (m, 1H), 7,00 (br. s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,99 (br. s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,49-8,57 (m, 1H), 12,95-13,63 (m, 2H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4,8-ди(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

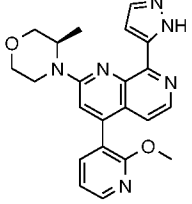
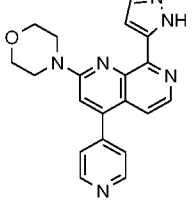
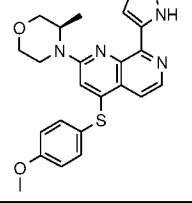
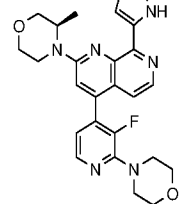
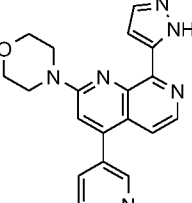
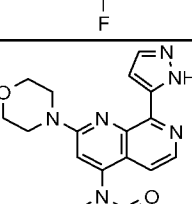
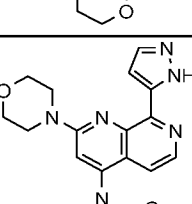
Таблиця 2

Приклад	Структура	ЯМР Назва
206		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 2,97 (s, 6H), 3,70 (t, 4H), 3,78 (t, 4H), 6,68 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,07-13,60 (m, 1H). N, N-диметил-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін
207		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 3,50-3,59 (m, 4H), 3,69-3,77 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,46-7,59 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,38 (d, 1H). 2-(морфолін-4-іл)-4-(фенілсульфаніл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
208		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,27 (d, 6H), 3,59-3,67 (m, 4H), 3,73-3,82 (m, 4H), 3,90-4,01 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 13,38 (br. s., 1H). 2-(морфолін-4-іл)-N-(пропан-2-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін
209		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,38 (t, 3H), 3,27 (q, 2H), 3,74-3,8 (m, 8H), 7,21 (s, 1H), 7,37 (br. s., 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,37 (br. s., 1H). 4-(етилсульфаніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
210		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,40 (d, 6H), 3,74-3,80 (m, 8H), 4,02 (spt, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,36 (br. s., 1H), 7,62 (br. s, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,36 (br. s., 1H). 2-(морфолін-4-іл)-4-(пропан-2-ілсульфаніл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
211		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 3,73-3,86 (m, 8H), 6,29-6,36 (m, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,66 (br. s, 1H), 13,36 (br. s, 1H). 2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(1H-пірол-2-іл)-1,7-нафтиридин
212		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 3,71-3,87 (m, 8H), 6,53-6,58 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,62 (br. s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 11,37 (br. s, 1H), 13,37 (br. s, 1H). 2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(1H-пірол-3-іл)-1,7-нафтиридин

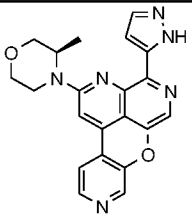
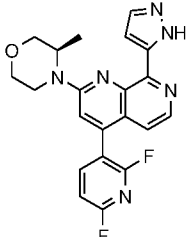
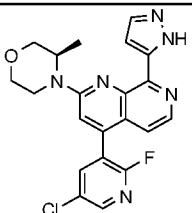
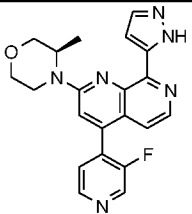
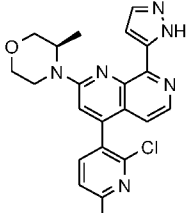
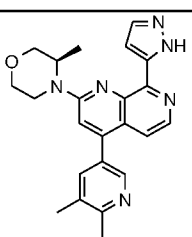
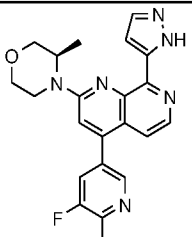
Таблиця 2

Приклад	Структура	ЯМР Назва
213		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 3,49 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 3,83 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,36 (br. s, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 13,39 (br. s, 1H). 4-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
214		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 2,35 (s, 3H), 3,79 (d, 8H), 6,74 (s, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,63 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 13,06 (br. s., 1H), 13,37 (br. s, 1H). 4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
215		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 2,25 (q, 2H), 2,55 (d, 2H), 3,77 (dd, 8H), 3,92 (t, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,39 (s, 1H). 1-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піролідин-2-он
216		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 2,54-2,58 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,71-3,86 (m, 8H), 4,00 (t, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,34 (br. s, 1H). 4-(1,1-діоксидо-1,2-тіазолідин-2-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
217		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,86-2,05 (m, 4H), 2,36-2,65 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,71-3,84 (m, 9H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,34 (d, 1H), 13,34-13,42 (m, 1H). 1-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піперидин-2-он
218		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,30 (t, 3H), 2,25 (d, 3H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,17-4,27 (m, 1H), 4,57-4,67 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(2-метилпіридин-3-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
219		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,13 (dd, 6H), 1,26-1,34 (m, 3H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,57 (dt, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,82 (br. d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,57-4,65 (m, 1H), 5,34 (spt, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,41 (br. s, 1H), 7,45 (br. s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,34 (dd, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[2-(пропан-2-ілокси)піридин-3-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Таблиця 2

Приклад	Структура	ЯМР Назва
220		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 3,34 (dt, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 4,03 (d, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,58-4,66 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,63 (br. s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 13,39 (s, 1H). 4-(2-метоксипіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
221		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 3,79 (s, 8H), 7,34-7,45 (m, 2H), 7,52-7,68 (m, 4H), 8,34 (d, 1H), 8,79 (dd, 2H), 13,42 (s, 1H). 2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(піридин-4-іл)-1,7-нафтиридин
222		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,13 (d, 3H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,95-4,01 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,56-7,63 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 4-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
223		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 4H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 5H), 3,79-3,85 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 4,57-4,68 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,42 (br. s, 1H), 7,52-7,68 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,40 (br. s, 1H). 4-[3-фтор-2-(морфолін-4-іл)піридин-4-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
224		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 2,12 (s, 3H), 3,79 (s, 8H), 7,01 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,39 (br. s, 1H). 4-(6-фтор-5-метилпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
225		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 3,77 (d, 8H), 4,20 (br. s., 2H), 4,61 (br. s., 2H), 7,31-7,42 (m, 1H), 7,64 (br. s., 3H), 8,36 (br. s., 1H), 13,30-13,48 (m, 1H). 3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]-1,3-оксазинан-2-он
226		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 2,14-2,32 (m, 2H), 3,72-3,83 (m, 9H), 4,41-4,60 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,27-13,54 (m, 1H). 3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]-1,3-оксазолідин-2-он

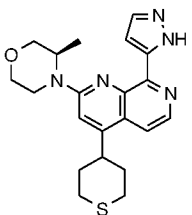
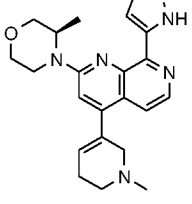
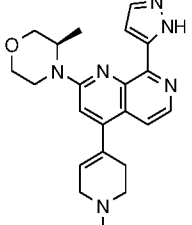
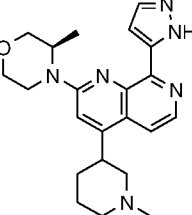
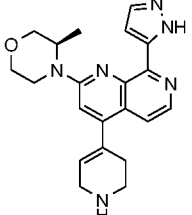
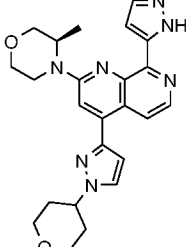
Таблиця 2

Приклад	Структура	ЯМР Назва
227		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 3,34-3,39 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,99-4,07 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,64 (br. s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 13,40 (br. s, 1H). 4-(3-метоксипіридин-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
228		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 3,30-3,41 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (q, 1H). 4-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
229		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,31 (d, 3H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 4,56-4,67 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,41 (br. s, 1H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,55 (br. s, 1H). 4-(5-хлор-2-фторпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
230		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60-7,72 (m, 3H), 8,33 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 13,44 (br. s., 1H). 4-(3-фторпіридин-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
231		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,29 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,28-3,39 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 4,55-4,64 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,42 (br. s., 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 4-(2-хлор-6-метилпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
232		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,28-3,40 (m, 1H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,66-3,76 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,60-4,71 (m, 1H), 7,36-7,49 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 13,43 (s, 1H). 4-(5,6-диметилпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
233		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 2,57 (d, 3H), 3,29-3,40 (m, 1H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,66-3,76 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,19-4,28 (m, 1H), 4,61-4,71 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 13,43 (br. s, 1H). 4-(5-фтор-6-метилпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

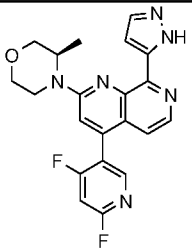
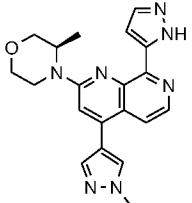
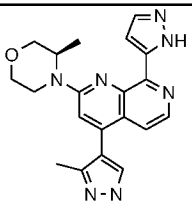
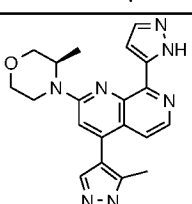
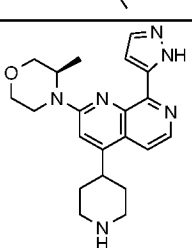
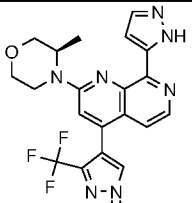
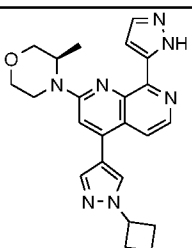
Таблиця 2

Приклад	Структура	ЯМР Назва
234		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 2,56 (d, 3H), 3,28-3,39 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,59-4,69 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 3H), 8,35 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(5-метилтіофен-3-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
235		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,28 (d, 3H), 3,27-3,38 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 4H), 4,00-4,07 (m, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,55-4,63 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,32 (br. s, 1H). 4-(3-метокситіофен-2-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
236		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 4,17-4,25 (m, 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,42 (br. s, 1H), 7,50 (br. s, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 4-(2-хлортіофен-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
237		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,32 (dd, 3H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,77-3,84 (m, 1H), 4,04 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,69-7,80 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,26-8,33 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 13,44 (br. s, 1H). 4-(ізохінолін-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
238		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,28 (d, 3H), 3,35-3,39 (m, 1H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,60-4,68 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 4-(5-хлортіофен-2-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
239		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 2,34 (d, 3H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,80-3,87 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,60-4,68 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(4-метилтіофен-2-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
240		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,28 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,24-3,31 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,99-4,09 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 4,55-4,67 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H). 4-(2,5-диметилтіофен-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Таблиця 2

Приклад	Структура	ЯМР Назва
241		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.ч.] = 1,22-1,36 (m, 3H), 1,86-2,03 (m, 2H), 2,11 (t, 2H), 2,63-2,78 (m, 2H), 2,95-3,08 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,57 (td, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,99-4,12 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,59-4,71 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,34 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-1,7-нафтиридин
242		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.ч.] = 1,27 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,16 (br. s., 2H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,55 (td, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,57-4,68 (m, 1H), 5,90 (dt, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,62 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 13,38 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1-метил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
243		¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): δ [м.ч.] = 1,38 (d, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,57-2,63 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,79-3,92 (m, 2H), 4,06-4,17 (m, 2H), 4,53-4,63 (m, 1H), 5,86-5,91 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,32 (d, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
244		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.ч.] = 1,27 (dd, 3H), 1,62 (td, 1H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,88 (d, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,18 (td, 1H), 2,24 (d, 3H), 2,79-2,92 (m, 2H), 3,24-3,31 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,57 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,57-4,65 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,33 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-метилпіперидин-3-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
245		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.ч.] = 1,21-1,30 (m, 4H), 2,34-2,40 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 1H), 3,25-3,31 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,99-4,07 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,56-4,64 (m, 1H), 5,86-5,93 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1,7-нафтиридин
246		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 1,64-1,93 (m, 2H), 2,04-2,19 (m, 2H), 3,19-3,27 (m, 2H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,53-3,64 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,78-3,90 (m, 3H), 4,02-4,10 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,19-4,29 (m, 1H), 4,56-4,68 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,45 (br. s., 1H), 7,56 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 13,45 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-3-іл]-1,7-нафтиридин

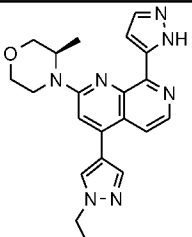
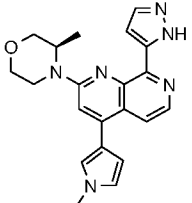
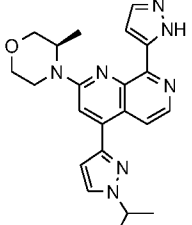
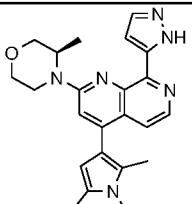
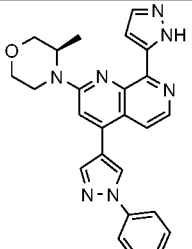
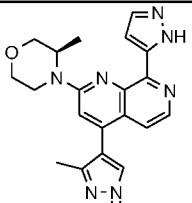
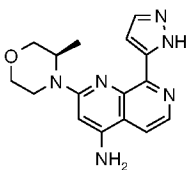
Таблиця 2

Приклад	Структура	ЯМР Назва
247		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,30 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,80-3,87 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 4,59-4,67 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 13,44 (br. s, 1H). 4-(4,6-дифторпіридин-3-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
248		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,80-3,87 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,31-8,40 (m, 2H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
249		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,28 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,27-3,40 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 4-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
250		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,29-3,33 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,05 (dd, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (br. s., 1H), 7,49 (d, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,65 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 4-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
251		¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): d [м.ч.] = 1,38-1,46 (m, 4H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,27-3,39 (m, 2H), 3,53 (td, 1H), 3,72 (td, 1H), 3,82-4,05 (m, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,36-4,47 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,43-8,49 (m, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(піперидин-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
252		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,28 (d, 3H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 8,33 (s, 2H), 13,41 (br. s., 1H), 14,11 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-[3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]-1,7-нафтиридин
253		¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): d [м.ч.] = 1,46 (d, 3H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,56-2,72 (m, 4H), 3,57 (td, 1H), 3,74 (td, 1H), 3,86-3,98 (m, 2H), 4,04 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,91 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,46 (d, 1H). 4-(1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Таблиця 2

Приклад	Структура	ЯМР Назва
254		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 1,00-1,08 (m, 2H), 1,14-1,20 (m, 2H), 1,28 (d, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,80-3,89 (m, 2H), 4,02-4,08 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,60-4,69 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 4-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
255		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 1,52 (d, 6H), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,80-3,87 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,57-4,69 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,34-8,41 (m, 2H), 13,38 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
256		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 3,29-3,40 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 4,02-4,08 (m, 1H), 4,19-4,26 (m, 1H), 4,62-4,70 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,41 (br. s, 1H). 4-[1-(дифторметил)-1H-піразол-4-іл]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
257		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 1,30 (d, 3H), 1,63 (s, 9H), 3,34-3,39 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,46 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 13,39 (br. s., 1H). 4-(1-трет-бутил-1H-піразол-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
258		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 1,28 (d, 3H), 2,02 (d, 3H), 2,12 (d, 3H), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,51-3,65 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,79-3,85 (m, 1H), 4,00-4,11 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,53-4,67 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,7-нафтиридин
259		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 1,27 (d, 3H), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,02-4,11 (m, 4H), 4,17 (d, 1H), 4,50-4,59 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (br. s., 1H), 7,44 (s, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 8,28 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
260		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,80-3,87 (m, 3H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,65 (d, 1H), 5,00 (br. s., 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,37 (br. s., 1H). 2-(4-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}-1H-піразол-1-іл)етанол

Таблиця 2

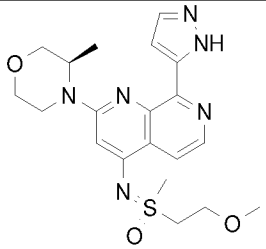
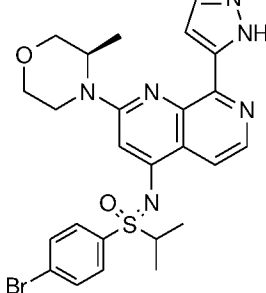
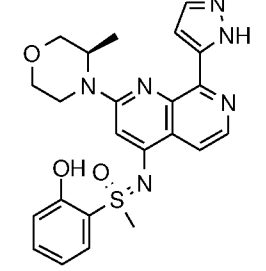
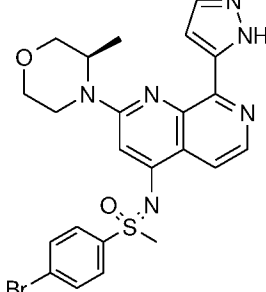
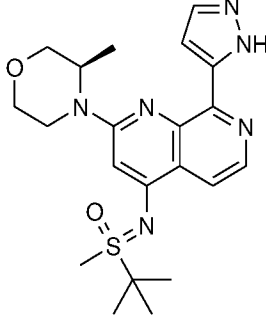
Приклад	Структура	ЯМР Назва
261		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 1,48 (t, 3H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 4,17-4,23 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,61-4,70 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,35-8,40 (m, 2H), 13,39 (br. s, 1H). 4-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
262		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,27 (d, 3H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 4H), 3,81 (s, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,12 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1-метил-1H-пірол-3-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
263		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 1,52 (d, 6H), 3,27-3,42 (m, 1H), 3,57 (td, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,56-4,72 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,35-8,42 (m, 2H), 13,40 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-3-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
264		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,27 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 13,38 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(1,2,5-триметил-1H-пірол-3-іл)-1,7-нафтиридин
265		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,32 (d, 3H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,59 (td, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,86 (d, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,99 (dd, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 13,43 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1-феніл-1H-піразол-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
266		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 2,26 (br. s., 3H), 3,58 (td, 1H), 3,28-3,39 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,42 (br. s., 1H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,69-7,87 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,02 (br. s., 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(3-метил-1H-піразол-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
267		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,23 (d, 3H), 3,24 (td, 1H), 3,55 (td, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 13,40 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін

Таблиця 2

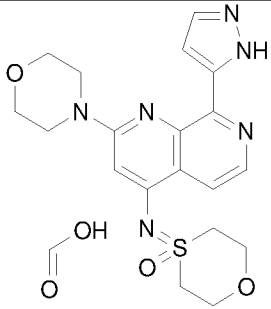
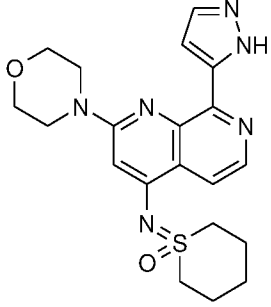
Приклад	Структура	ЯМР Назва
268		¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): d [м.ч.] = 1,01 (d, 6H), 1,46 (d, 3H), 2,33 (dt, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,72 (td, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,90-3,97 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,42-4,50 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,44 (d, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-(2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
269		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): d [м.ч.] = 1,29 (d, 3H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 13,37 (br. s., 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1H-піразол-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
270		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): d [м.ч.] = 1,31 (d, 3H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,82-3,87 (m, 1H), 4,03-4,11 (m, 1H), 4,19-4,25 (m, 1H), 4,62-4,69 (m, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,68 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 13,44 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-(1,3-оксазол-2-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
271		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): d [м.ч.] = 2,16 (s, 3H), 3,72-3,84 (m, 8H), 3,88 (s, 3H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 8,00 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,40 (br. s., 1H). 4-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
272		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): d [м.ч.] = 2,25 (s, 3H), 3,71-3,82 (m, 8H), 3,86 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,48 (d, 1H), 7,64 (s, 2H), 8,33 (d, 1H), 13,40 (br. s., 1H). 4-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
273		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): d [м.ч.] = 2,00 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,71-3,86 (m, 11H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,41 (br. s., 1H), 7,64 (s, 1H), 8,32 (d, 1H). 2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,7-нафтиридин

Наступні сполуки таблиці 3 одержували відповідно до схеми 6 і за аналогією з прикладом 126,

Таблиця 3

Приклад	Структура	ЯМР Назва
274		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,25 (d, 3H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,43 (d, 2H), 3,56 (td, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,78-3,92 (m, 5H), 3,95-4,08 (m, 2H), 4,34-4,47 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,36 (br. s., 1H). 4-[[2-метоксіетил(метил)оксидо-λ ⁶ -сульфаніліден]аміно]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
275		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 0,94 (dd, 3H), 1,31 (dd, 3H), 1,48 (q, 3H), 3,03-3,15 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,53-3,92 (m, 4H), 3,93-4,10 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,79 (t, 2H), 7,84-7,91 (m, 2H), 8,06 (q, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,29 (br. s, 1H). 4-[[4-бромфеніл(оксидо)пропан-2-іл-λ ⁶ -сульфаніліден]аміно]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
276		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 0,80-1,18 (m, 3H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,72-3,89 (m, 2H), 3,93-4,04 (m, 2H), 4,05-4,13 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,83-6,94 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,91-8,00 (m, 2H), 8,26-8,30 (m, 1H), 11,28 (br. s, 1H). 2-(метил-N-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}сульфонімідоїл)фенол
277		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 0,81 (d, 1H), 1,17 (d, 2H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 4H), 3,81-3,92 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,91-7,99 (m, 2H), 8,03 (dd, 1H), 8,34 (dd, 1H), 13,31 (br. s, 1H). 4-[[4-бромфеніл(метил)оксидо-λ ⁶ -сульфаніліден]аміно]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин
278		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,22-1,29 (m, 3H), 1,55 (d, 9H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,94-4,09 (m, 2H), 4,33-4,48 (m, 1H), 6,83-6,93 (m, 1H), 7,29-7,37 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,15-13,44 (m, 1H). 4-[[трет-бутил(метил)оксидо-λ ⁶ -сульфаніліден]аміно]-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

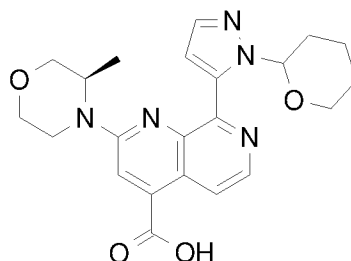
Таблиця 3

Приклад	Структура	ЯМР Назва
279		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 3,59-3,67 (m, 6H), 3,77-3,86 (m, 6H), 3,96 (t, 2H), 4,13-4,20 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,33 (d, 1H). мурашина кислота - N-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]-1,4λ ⁴ -оксатіан-4-імін-4-оксид (1:1)
280		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.ч.] = 1,55-1,75 (m, 2H), 1,85-2,07 (m, 4H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,62 (t, 4H), 3,71 (d, 2H), 3,76-3,84 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,37 (s, 1H). N-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]гексагідро-1λ ⁴ -тіопіран-1-імін-1-оксид

Приклад 281

3-Метил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}бутан-2-ол

- 5 Стадія а:
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин-4-карбонова кислота

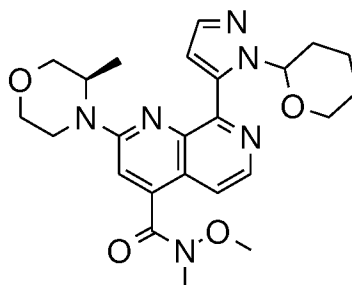


Метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин-4-карбоксилат (1,10 г, 2,51 ммоль) солюбілізували в ТГФ (11 мл) і метанолі (5 мл9). Добавляли розчин NaOH (2,8 мл, 1,0 М, 2,8 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хв. при к.т. Розчинник видаляли при зниженому тиску і водну фазу підкисляли до pH 5, використовуючи 1М HCl. Водний розчин ліофілізували і зазначену у заголовку сполуку одержували без додаткової очистки з виходом 99 % (1,10 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): d [м.ч.] = 1,18 (dd, 3H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,51-1,64 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 1H), 3,09-3,19 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,66-3,78 (m, 2H), 3,89-4,00 (m, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,36-4,51 (m, 1H), 5,92-6,08 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,46-8,53 (m, 1H).

Стадія b:

N-метокси-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин-4-карбоксамід

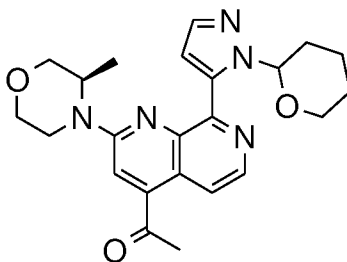


Гідрохлорид N-метоксиметанаміну (1:1) (861 мг, 8,83 ммоль) солюбілізували в ДМФА (20 мл). Добавляли N, N-діізопропілетиламін (3,1 мл, 18 ммоль) і HATU (2,52 г, 6,62 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хв. при к.т. Потім добавляли 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-
 5 [(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин-4-карбонову кислоту (1,10 г, чистота 85 %, 2,21 ммоль) і суміш перемішували протягом 16 год. при к.т. N, N-Діізопропілетиламін (3,1 мл, 18 ммоль) і HATU (2,52 г, 6,62 ммоль) добавляли знову і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при к.т. Добавляли воду і суміш перемішували протягом 10 хв. Водну фазу екстрагували EtOAc і об'єднані органічні шари промивали напівнасич.
 10 розчином NaCl. Органічний шар сушили на силіконовому фільтрі і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (від Hex/EtOAc: 0-100 % до 100 % EtOAc до EtOAc/EtOH: 0-20 %) і зазначену у заголовку сполуку одержували з кількісним виходом.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,19-1,25 (m, 3H), 1,41-1,54 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 1H),
 15 1,92-1,99 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 3,15-3,32 (m, 2H), 3,42 (br. s., 3H), 3,50 (br. s., 3H), 3,60-3,72 (m, 2H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,12-4,22 (m, 1H), 4,46-4,57 (m, 1H), 6,04-6,17 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 8,41 (d, 1H).

Стадія с:

1-(2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-
 20 нафтиридин-4-іл)етанон

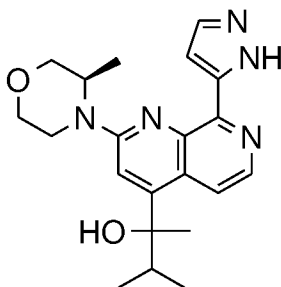


N-метокси-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин-4-карбоксамід (710 мг, 1,52 ммоль) солюбілізували в ТГФ і охолоджували до 0 °С. По краплях добавляли метилбромід магнію (1,5 мл, 3,0 М, 4,6 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при 0 °С і 1,5 год. при к.т. Метилбромід магнію (1,5 мл, 3,0 М, 4,6 ммоль) добавляли знову і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш гасили насич. розчином NH₄Cl і екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку використовували без додаткової очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,23 (dd, 3H), 1,40-1,48 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 1H),
 30 1,95-2,00 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 3,19-3,30 (m, 2H), 3,64-3,73 (m, 2H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,55-4,63 (m, 1H), 5,97-6,07 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Стадія d:

3-метил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}бутан-2-ол

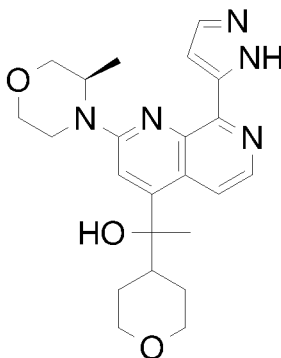


1-(2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин-4-іл)етанол (33,0 мг, 78,3 мкмоль) солюбілізували в ТГФ (2,0 мл) і суміш охолоджували до 0 °С. По краплях добавляли хлор(пропан-2-іл)магній (120 мкл, 2,0 М, 230 мкмоль). Суміш перемішували протягом 0,5 год. при 0 °С і 1,5 год. при к.т. Реакційну суміш гасили водою і добавляли 3М водн. HCl (0,5 мл). Суміш перемішували протягом 16 год. при к.т. Реакційну суміш гасили NaHCO₃ і екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу сушили над силіконовим фільтром і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ACN/H₂O/NH₄OH) і зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 27 % (9 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0,75-0,89 (m, 6H), 1,26 (d, 3H), 1,63 (d, 3H), 3,59 (t, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,03-4,16 (m, 2H), 4,50-4,60 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,27-8,32 (m, 2H), 13,34 (br. s., 1H).

Приклад 282

1-(2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанол

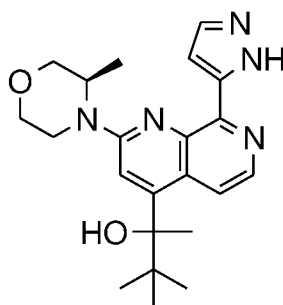


1-(2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин-4-іл)етанол (33,0 мг, 78,3 мкмоль) солюбілізували в ТГФ (2,0 мл) і суміш охолоджували до 0 °С. По краплях добавляли хлор(тетрагідро-2H-піран-4-іл)магній (1,4 мл, 0,50 М, 710 мкмоль). Суміш перемішували протягом 0,5 год. при 0 °С і 1,5 год. при к.т. Суміш охолоджували до 0 °С і знову добавляли хлор(тетрагідро-2H-піран-4-іл)магній (1,4 мл, 0,50 М, 710 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при 0 °С і 45 хв. при к.т. Реакційну суміш гасили водою і добавляли 3М водн. HCl (0,5 мл). Суміш перемішували протягом 72 год. при к.т. Реакційну суміш гасили NaHCO₃ і екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу сушили над силіконовим фільтром і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ACN/H₂O/NH₄OH) і зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 23 % (25 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1,25 (d, 4H), 1,34-1,45 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 1H), 1,64-1,68 (m, 3H), 2,24-2,35 (m, 1H), 3,06-3,24 (m, 2H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,69-3,90 (m, 5H), 4,02-4,14 (m, 2H), 4,48-4,58 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,45 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,24-8,34 (m, 2H), 13,33 (br. s., 1H).

Приклад 283

3,3-Диметил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}бутан-2-ол

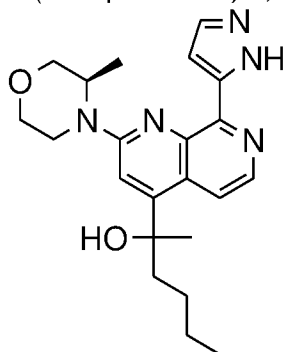


1-(2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин-4-іл)етанон (33,0 мг, 78,3 мкмоль) солюбілізували в ТГФ (2,0 мл) і суміш охолоджували до 0 °С. По краплях добавляли трет-бутил(хлор)магній (710 мкл, 1,0 М, 710 мкмоль). Суміш перемішували протягом 0,5 год. при 0 °С і 1,5 год. при к.т. Реакційну суміш гасили водою і добавляли 3М водн. HCl (0,5 мл). Суміш перемішували протягом 72 год. при к.т. Реакційну суміш гасили NaHCO₃ і екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу сушили над силіконовим фільтром і концентрували при зниженому тиску. Сирчу речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ACN/H₂O/NH₄OH) і зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 24 % (25 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 0,94 (s, 9H), 1,14-1,30 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,19-3,31 (m, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,75-3,86 (m, 1H), 3,98-4,17 (m, 2H), 4,53 (br. s., 1H), 5,59 (s, 1H), 7,10 (br. s., 1H), 7,31 (br. s., 1H), 7,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,92 (br. s., 1H), 13,30 (br. s., 1H).

Приклад 284

2-{2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}гексан-2-ол



1-(2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-{1-[(2R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл]-1H-піразол-5-іл}-1,7-нафтиридин-4-іл)етанон (33,0 мг, 78,3 мкмоль) солюбілізували в ТГФ (2,0 мл) і суміш охолоджували до 0 °С. По краплях добавляли бутил(хлор)магній (360 мкл, 2,0 М, 710 мкмоль). Суміш перемішували протягом 0,5 год. при 0 °С і 1,5 год. при к.т. Реакційну суміш гасили водою і добавляли 3М водн. HCl (0,5 мл). Суміш перемішували протягом 72 год. при к.т. Реакційну суміш гасили NaHCO₃ і екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу сушили над силіконовим фільтром і концентрували при зниженому тиску. Сирчу речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ACN/H₂O/NH₄OH) і зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 7 % (7 мг).

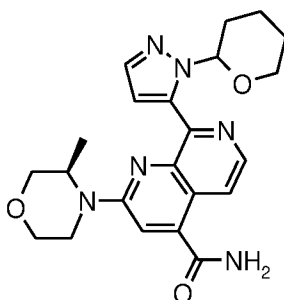
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 0,77 (td, 3H), 0,97-1,08 (m, 1H), 1,12-1,22 (m, 3H), 1,27 (d, 4H), 1,68 (d, 3H), 1,87-2,00 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,01-4,16 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,35 (br. s., 1H).

Приклад 285

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-3-іл)-1,7-нафтиридин-4-карбоксамід

Стадія а

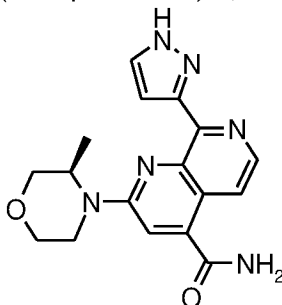
2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамід



2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-карбонітрил (1,5 г, 3,882 ммоль) суспендували в 2-метоксіетанолі (15 мл). Потім добавляли КОН (0,653 г, 11,645 ммоль) у воді (367 мкл) і реакційну суміш перемішували при 150 °С протягом 7 годин і при 130 °С протягом 14 годин. Розчинник видаляли шляхом відгонки при зниженому тиску і залишок кристалізували з суміші ізопропанолу (5 мл) і діетилового ефіру (25 мл). Зазначену у заголовку сполуку одержували шляхом фільтрування у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 6 % (95 мг). РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 423,2$, $R_t=3,01$ хв.

Стадія b

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-3-іл)-1,7-нафтиридин-4-карбоксамід



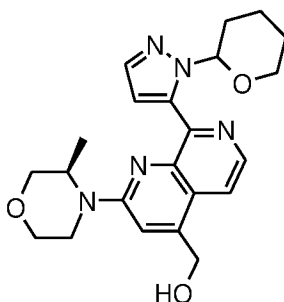
До 2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксаміду (95 мг, 0,22 ммоль) добавляли краплю води і трифтороцтову кислоту (1 мл, 13 ммоль). Через 2 години РХМС показувала повне видалення захисної групи. Трифтороцтову кислоту видаляли при зниженому тиску і залишок доводили до рН 7 шляхом додавання водн. розчину NaHCO_3 . Водний шар екстрагували сумішшю дихлорметан/ізопропанол (10:1, 5х). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії на Flashmaster (25 г силікагелю 60, 30 мкм) з сумішшю хлороформ/метанол 90:10 як елюентом. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 19 % (14 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Температура плавлення: 145-147 °С. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ [м.ч.] = 1,40-1,41 (м, 3H), 3,49-3,52 (м, 1H), 3,65-3,71 (м, 1H), 3,82-3,91 (м, 2H), 4,10-4,18 (м, 2H), 4,60-4,61 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,86-7,87 (м, 1H), 8,37-8,38 (м, 1H). РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 339,2$, $R_t=2,23$ хв.

Приклад 286

2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-(метилсульфоніл)циклопропіл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин

Стадія a

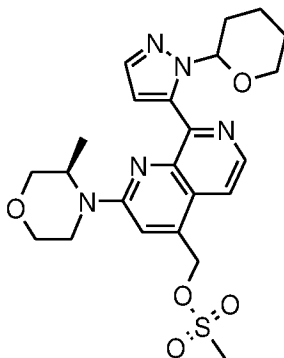
{2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл}метанол



До розчину метил-2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-піразол-3-іл]-

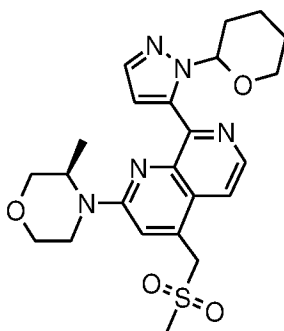
[1,7]нафтиридин-4-карбоксилату (190,5 мг, 0,435 ммоль) в абсолютному ТГФ (19 мл) добавляли розчин діізобутилалюмінійгідриду (1М в толуолі, 871 мкл, 0,871 ммоль) під аргоном при температурі оточуючого середовища і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. при 80 °С. Реакційну суміш охолоджували льодом, добавляли насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл) і водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на Flashmaster (силікагель 60, 30 мкм), використовуючи суміш хлороформ/метанол 98:2 як елюент. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 66 % (118 мг). РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 410,3$, $R_t=3,07$ хв.

Стадія b
 {2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}метилметансульфонат



До розчину {2-((R)-3-метилморфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл}метанолу (118 мг, 0,288 ммоль) і триметиламіну (52 мкл, 0,375 ммоль) в абсолютному ТГФ (5 мл) під аргоном при 0 °С по краплях добавляли метансульфонілхлорид (25 мкл, 0,317 ммоль) і реакційній суміші давали перемішуватися протягом однієї години при 0 °С. З інтервалами в дві години добавляли додатковий метансульфонілхлорид (3 × 25 мкл, 0,317 ммоль) і реакційній суміші давали перемішуватися протягом ще 16 годин при температурі оточуючого середовища. Після додавання ще однієї порції метансульфонілхлориду (25 мкл, 0,317 ммоль) реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом двох годин. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат упарювали. Зазначену у заголовку сполуку одержували з кількісним виходом (219 мг) і використовували без додаткової очистки на наступній стадії. РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 488,2$, $R_t=3,32$ хв.

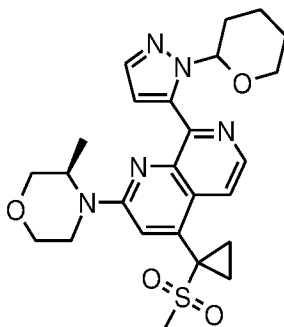
Стадія c
 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[(метилсульфоніл)метил]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



До розчину {2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}метилметансульфонату (219 мг, 0,45 ммоль) в абсолютному ДМСО (2 мл) порціями добавляли метилсульфінат натрію (161 мг, 1,572 ммоль) і реакційній суміші давали перемішуватися при 120 °С протягом 20 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували дихлорметаном (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою Puri-Flash хроматографії (25 г силікагелю 60, 30 мкм), використовуючи суміш дихлорметан/метанол 95:5 як елюент. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 40 % (84 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 472,3$, $R_t=3,06$ хв.

Стадія d

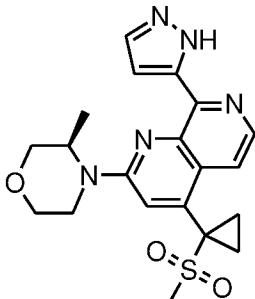
2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-(метилсульфоніл)циклопропіл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин



- 5 До розчину 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[(метилсульфоніл)метил]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину (84 мг, 0,178 ммоль), 1,2-диброметану (15 мкл, 0,178 ммоль) і броміду тетрабутиламонію (6 мг, 0,018 ммоль) в абсолютному ТГФ (1,68 мл) добавляли розчин NaOH (50 % у воді, 185 мкл) і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом однієї години. Суспензія змінила свій колір на темно-зелений/темно-коричневий. Добавляли додаткову кількість 1,2-диброметану (15 мкл, 0,178 ммоль), броміду тетрабутиламонію (6 мг, 0,018 ммоль) і розчину NaOH (50 % у воді, 185 мкл) і реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували дихлорметаном (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на Flashmaster (25 г силікагелю 60, 30 мкм), використовуючи суміш дихлорметан/метанол 95:5 як елюент. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 28 % (25 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткової очистки. РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 498,3, R_t=3,27 хв.

Стадія e

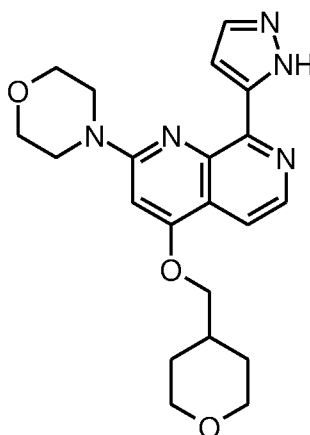
- 20 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-(метилсульфоніл)циклопропіл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин



- 25 До розчину 2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-4-[1-(метилсульфоніл)циклопропіл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтирину (25 мг, 0,05 ммоль) в метанолі (2 мл) добавляли HCl (2 н. у воді). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 50 °C. РХМС показувала повне видалення захисної групи. При зниженому тиску видаляли метанол і значення pH залишку доводили до семи шляхом додавання водного розчину NaHCO₃. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 73 % (16 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Температура плавлення: 240-248 °C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] = 0,06-0,09 (m, 3H), 0,83-0,89 (m, 1H), 1,22-1,53 (m, 1H), 1,97-2,36 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 4,39-4,46 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,82-7,83 (m, 1H), 8,48-8,49 (m, 1H). РХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 414,2, R_t=2,65 хв.

35 Приклад 287

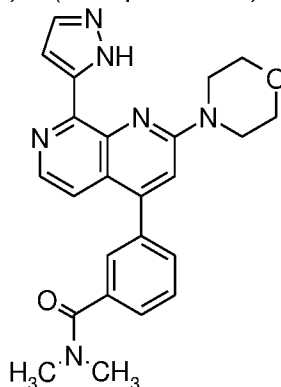
2-(Морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметокси)-1,7-нафтиридин



Суміш 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-олу (75 мг, 0,1 ммоль), 4-(бромметил)тетрагідро-2Н-пірану (26,4 мг, 147,5 мкмоль) і карбонату цезію (41,6 мг, 127,8 мкМ) в ДМФА (0,6 мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 100 °С протягом однієї години. Реакційну суміш охолоджували до температури оточуючого середовища і повільно додавали конц. НСІ (0,13 мл) (виділення газу). Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 14 годин. Розчинник упарювали і залишок екстрагували дихлорметаном (10 мл) і водою (10 мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували після ВЕРХ розділення з виходом 3 % (1 мг). ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂, вибрані піки): δ [м.ч.] = 1,86 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,07 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Приклад 288

N, N-диметил-3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]бензамід



До розчину [3-(диметилкарбамоїл)феніл]боронової кислоти (530 мкл, 0,57 М, 300 мкмоль) в 0,52 мл ДМФА добавляли 2-(морфолін-4-іл)-8-[2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-піразол-3-іл]-[1,7]нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонат (1,0 мл, 0,15 М, 150 мкмоль; проміжна сполука 3) в 1 мл ДМФА, водний розчин карбонату натрію (200 мкл, 2,3 М, 450 мкмоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладій(II) (400 мкл, 0,038 М в ДМФА, 15 мкмоль). Реакційну суміш струшували при 90 °С протягом 12 год.

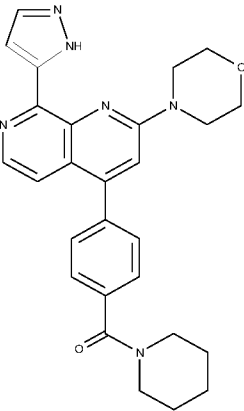
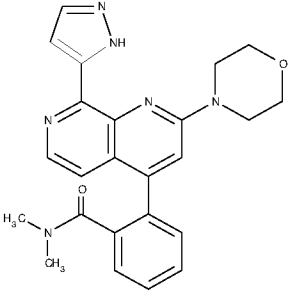
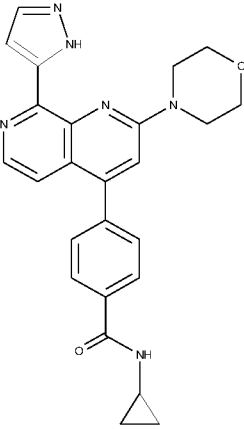
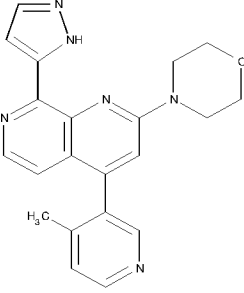
До сирої реакційної суміші добавляли водний розчин хлористоводневої кислоти (240 мкл, 1,9 М, 470 мкмоль) і відповідну суміш струшували протягом ночі при кімнатній температурі.

Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням 22 мг продукту у вигляді твердої речовини.

РХ-МС Метод 4: R_t=0,75 хв.; МС (ЕРІ-позит.) m/z=429 [M+H]⁺.

Наступні приклади (таблиця 4) одержували за аналогією з прикладом 288:

Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
289		{4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}(піперидин-1-іл)метанон	0,88	469
290		N,N-диметил-2-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]бензамід	0,74	429
291		N-циклопропіл-4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]бензамід	0,76	441
292		4-(4-метилпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,65	373

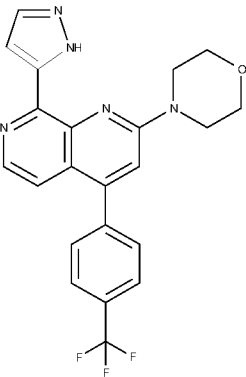
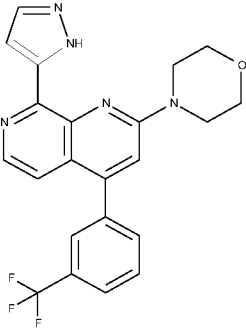
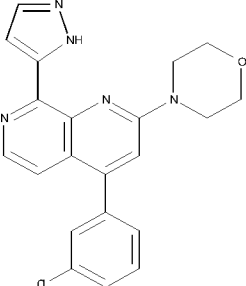
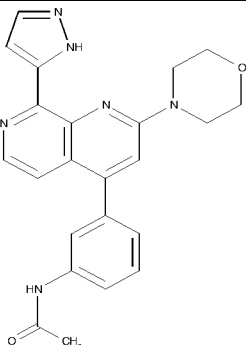
Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
293		4-(1H-індол-6-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,86	397
294		4-(1H-індол-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,82	397
295		3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]бензамід	0,68	401
296		4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]бензамід	0,66	401

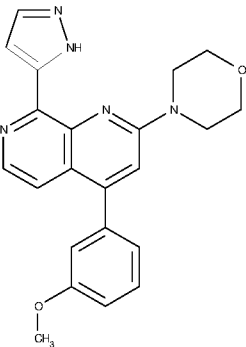
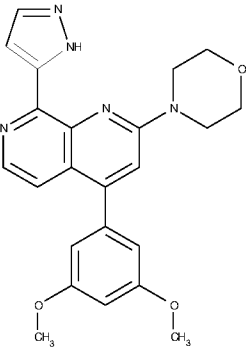
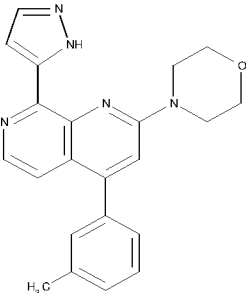
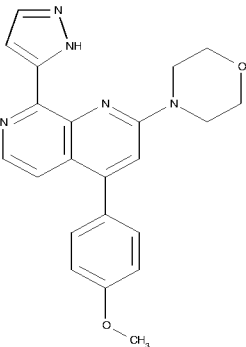
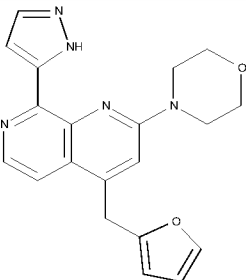
Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
297		N-метил-3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]бензамід	0,71	415
298		4-(3-фторфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,92	376
299		4-(5-хлортіофен-2-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,06	398
300		4-(2-метоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,86	388
301		2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-[2-(трифторметил)феніл]-1,7-нафтиридин	1,00	426

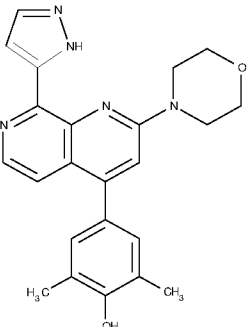
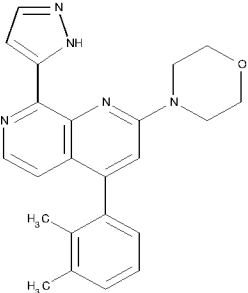
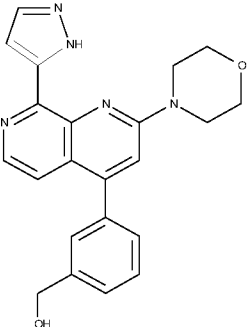
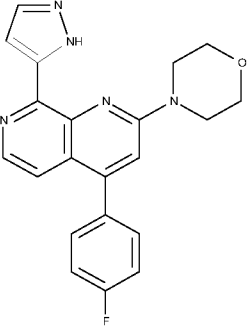
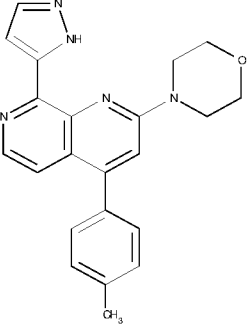
Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
302		2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-[4-(трифторметил)феніл]-1,7-нафтиридин	1,08	426
303		2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-[3-(трифторметил)феніл]-1,7-нафтиридин	1,06	426
304		4-(3-хлорфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,01	392
305		N-{3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}ацетамід	0,73	415

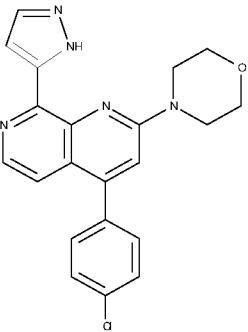
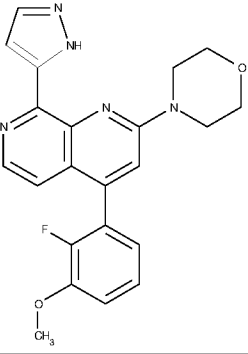
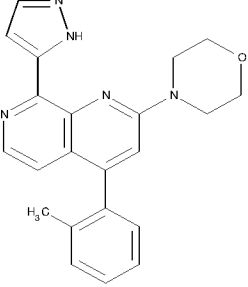
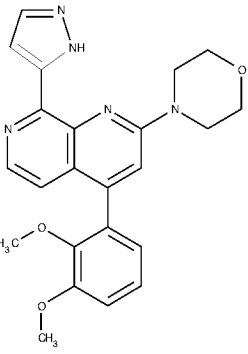
Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
306		4-(3-метоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,90	388
307		4-(3,5-диметоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,93	418
308		4-(3-метилфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,96	372
309		4-(4-метоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,88	388
310		4-(фуран-2-ілметил)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,78	362

Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
311		2,6-диметил-4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]фенол	0,83	402
312		4-(2,3-диметилфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,00	386
313		{3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}метанол	0,73	388
314		4-(4-фторфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,90	376
315		4-(4-метилфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,96	372

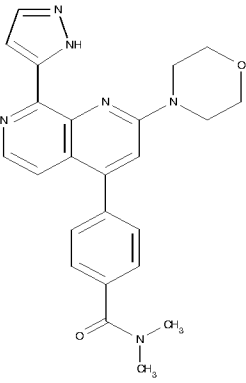
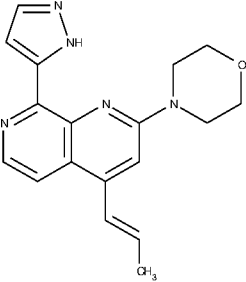
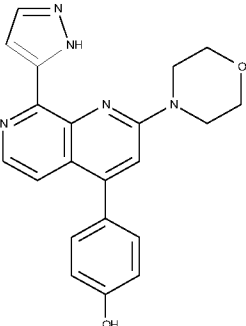
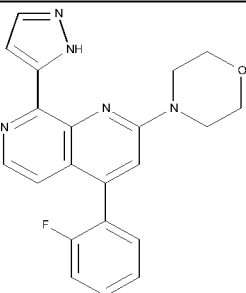
Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
316		4-(4-хлорфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,01	392
317		4-(2-фтор-3-метоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,90	406
318		4-(2-метилфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,94	372
319		4-(2,3-диметоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,87	418

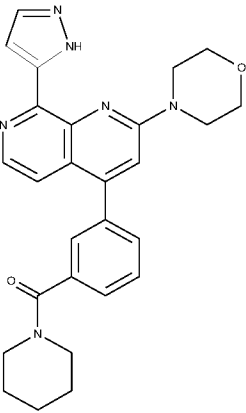
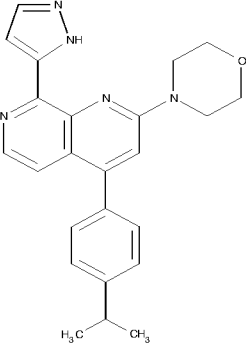
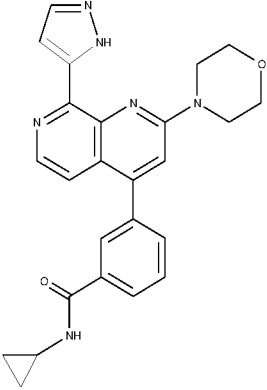
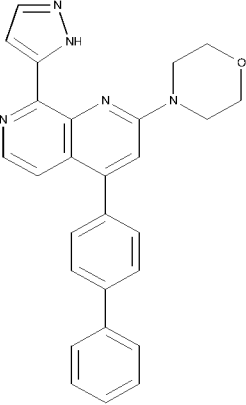
Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
320		N, N-диметил-3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]анілін	0,93	401
321		N, N-диметил-2-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]анілін	0,92	401
322		N-{2-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}метансульфонамід	0,75	451
323		N-{4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}метансульфонамід	0,74	451

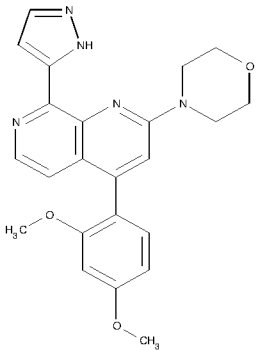
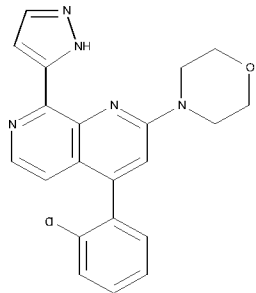
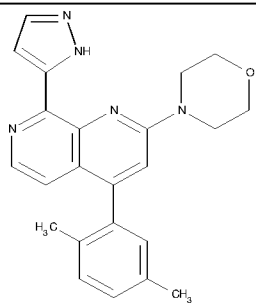
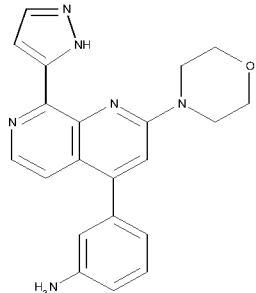
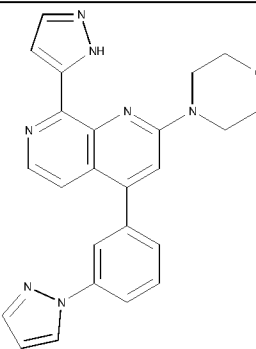
Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
324		N, N-диметил-4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]бензамід	0,74	429
325		2-(морфолін-4-іл)-4-[(1E)-проп-1-ен-1-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,76	322
326		4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]фенол	0,72	374
327		4-(2-фторфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,90	376

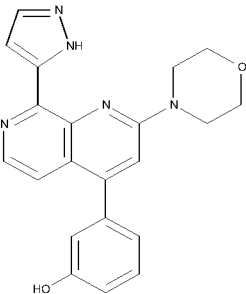
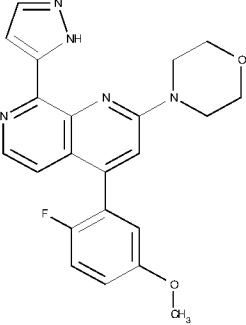
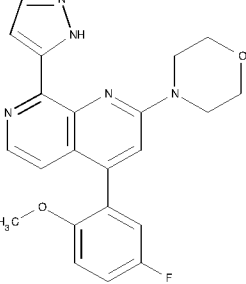
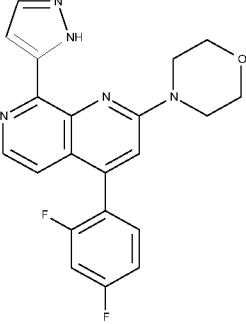
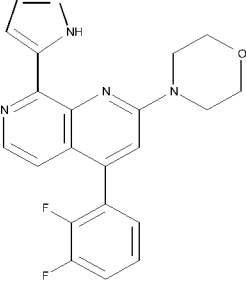
Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
328		{3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]феніл}(піперидин-1-іл)метанон	0,88	469
329		2-(морфолін-4-іл)-4-[4-(пропан-2-іл)феніл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,12	400
330		N-циклопропіл-3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]бензамід	0,77	441
331		4-(біфеніл-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,14	434

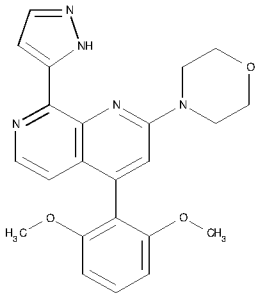
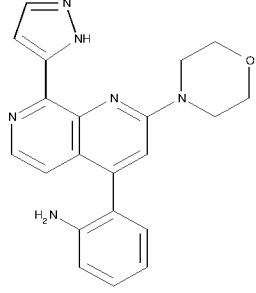
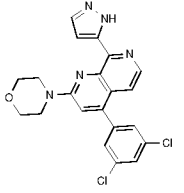
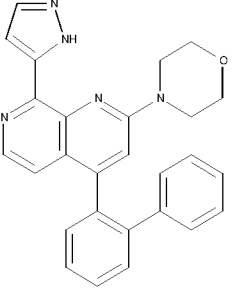
Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
332		4-(2,4-диметоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,87	418
333		4-(2-хлорфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,96	392
334		4-(2,5-диметилфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,02	386
335		3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]анілін	0,72	373
336		2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-[3-(1H-піразол-1-іл)феніл]-1,7-нафтиридин	0,89	424

Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
337		3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]фенол	0,75	374
338		4-(2-фтор-5-метоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,93	406
339		4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,90	406
340		4-(2,4-дифторфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,94	394
341		4-(2,3-дифторфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,95	394

Таблиця 4

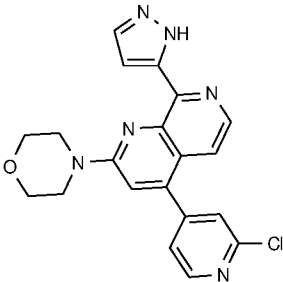
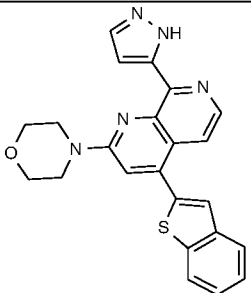
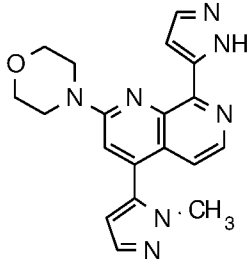
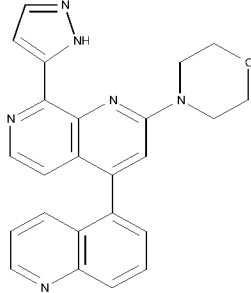
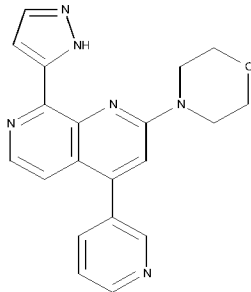
Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	PX-МС m/z [M+H] ⁺
342		4-(2,6-диметоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,85	418
343		2-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]анілін	0,79	373
344		4-(3,5-дихлорфеніл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,19	426
345		4-(біфеніл-2-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,05	434

Приклади в наступній таблиці (таблиця 5) одержували за аналогією з даною методикою:

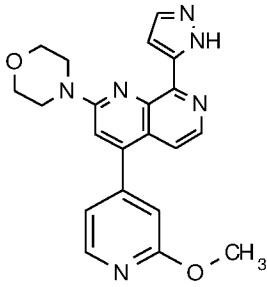
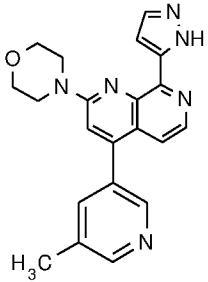
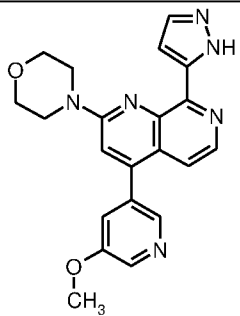
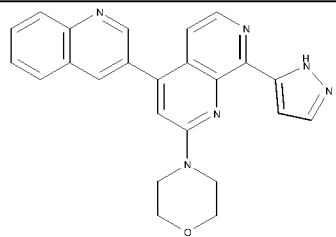
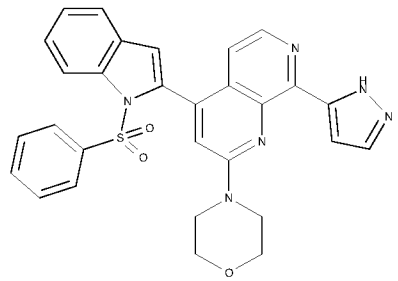
До 2-5 екв. похідної боронової кислоти добавляли 0,15 ммоль 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату (0,25 М в NMP, 600 мкл), 30 мкмоль 1,1'-БІС(ДИФЕНІЛФОСФІНО)ФЕРОЦЕН]ДИХЛОРОПАЛАДІЮ(II) (0,04 М в NMP, 750 мкл) і 0,45 ммоль карбонату калію (1 М у воді, 450 мкл) і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 110 °С протягом 5 годин. Після охолодження добавляли 0,9 ммоль HCl (2М у воді, 450 мкл) і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі протягом 10 годин при 50 °С. Після охолодження суміш фільтрували, промивали NMP і піддавали препаративній ВЕРХ з одержанням цільового продукту.

PX-МС Метод 4

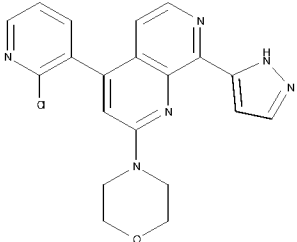
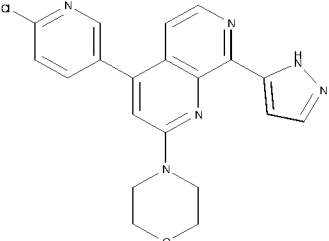
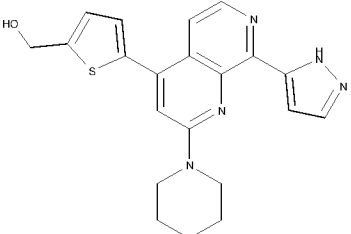
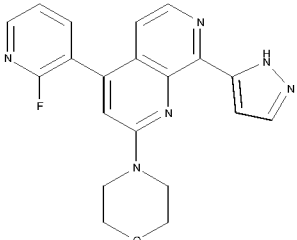
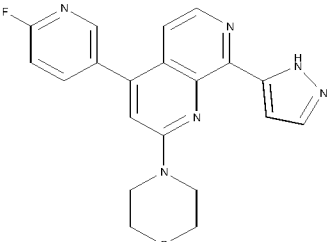
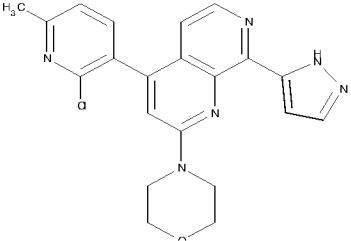
Таблиця 5

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
346		4-(2-хлорпіридин-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,84	393,8
347		4-(1-бензотіофен-2-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,1	414,5
348		4-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,71	362,4
349		2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-4-(хінолін-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,74	409.5
350		2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-4-(піридин-3-іл)-1,7-нафтиридин	0,66	359.4

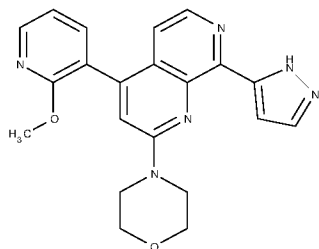
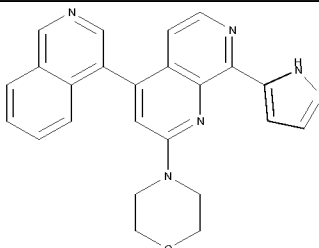
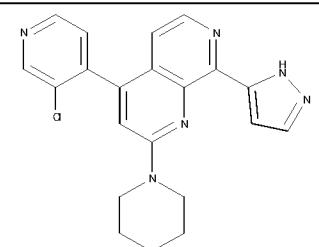
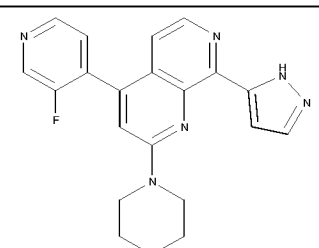
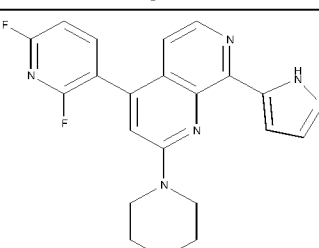
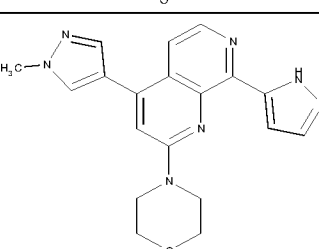
Таблиця 5

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
351		4-(2-метоксипіридин-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,83	389,4
352		4-(5-метилпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,7	373,4
353		4-(5-метоксипіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,73	389,4
354		2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(хінолін-3-іл)-1,7-нафтиридин	0,84	409,5
355		2-(морфолін-4-іл)-4-[1-(фенілсульфоніл)-1H-індол-2-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,12	537,6

Таблиця 5

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	PX-МС m/z [M+H] ⁺
356		4-(2-хлорпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,77	393,8
357		4-(6-хлорпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,82	393,8
358		{5-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]тіофен-2-іл}метанол	0,73	394,5
359		4-(2-фторпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,75	377,4
360		4-(6-фторпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,77	377,4
361		4-(2-хлор-6-метилпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,83	407,9

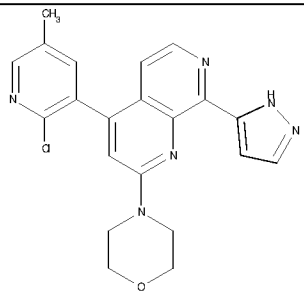
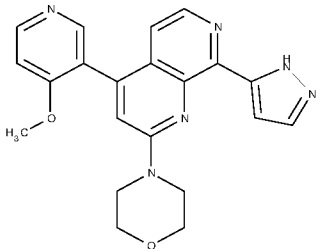
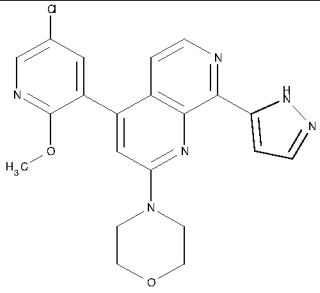
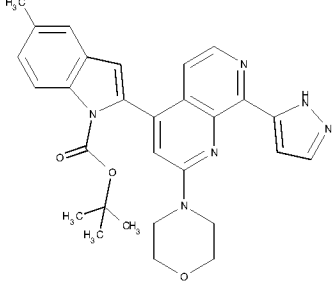
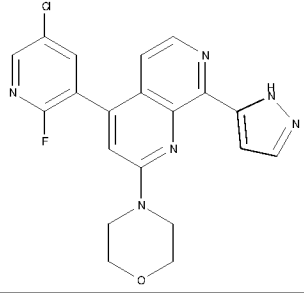
Таблиця 5

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
362		4-(2-метоксипіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,79	389,4
363		4-(ізохінолін-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,77	409,5
364		4-(3-хлорпіридин-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,79	393,8
365		4-(3-фторпіридин-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,74	377,4
366		4-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,85	395,4
367		4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,67	362,4

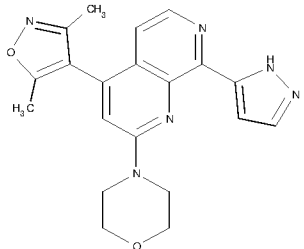
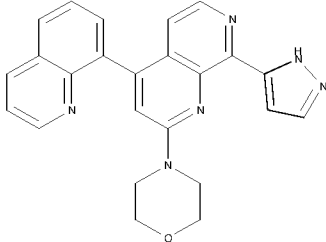
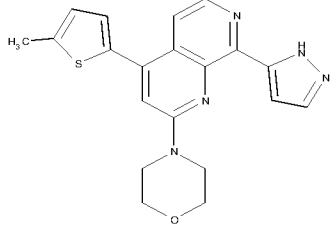
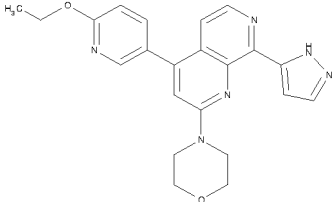
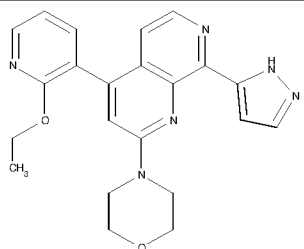
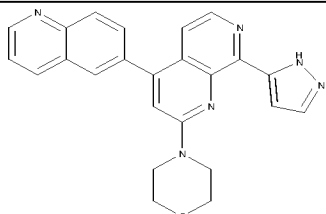
Таблиця 5

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	PX-МС m/z [M+H] ⁺
368		трет-бутил-5-метокси-2-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]-1H-індол-1-карбоксилат	1,19	527,6
369		2-(морфолін-4-іл)-4-[6-(морфолін-4-іл)піридин-3-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,76	444,5
370		4-(4-метилтіофен-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,9	378,5
371		2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(тіофен-2-іл)-1,7-нафтиридин	0,87	364,4
372		2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(тіофен-3-іл)-1,7-нафтиридин	0,83	364,4
373		4-(3-метилтіофен-2-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,93	378,5

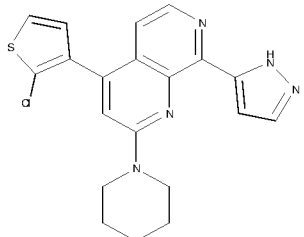
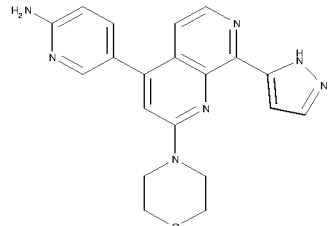
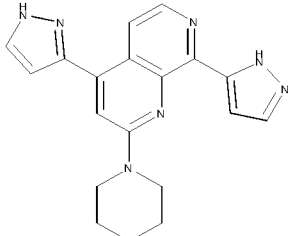
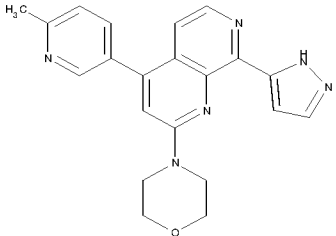
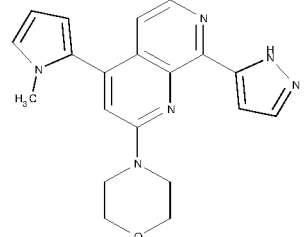
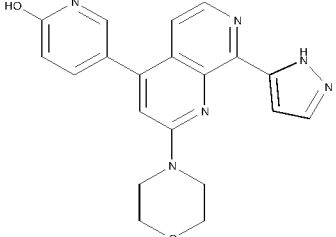
Таблиця 5

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
374		4-(2-хлор-5-метилпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,84	407,9
375		4-(4-метоксипіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,56	389,4
376		4-(5-хлор-2-метоксипіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,96	423,9
377		трет-бутил-5-метил-2-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]-1Н-індол-1-карбоксилат	1,29	511,6
378		4-(5-хлор-2-фторпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,91	411,8

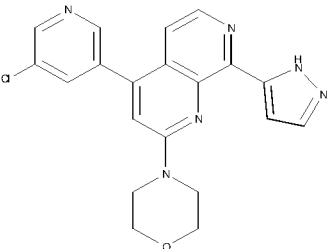
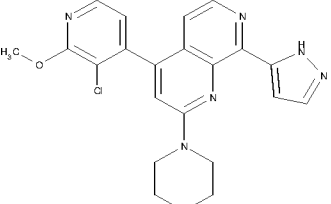
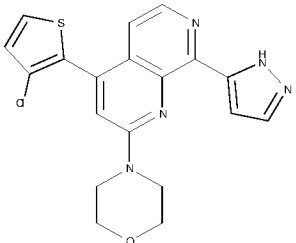
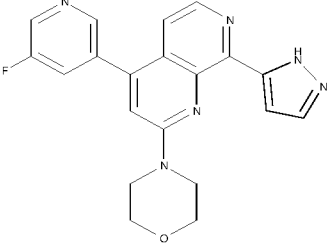
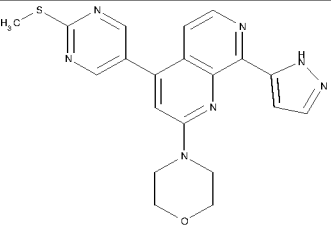
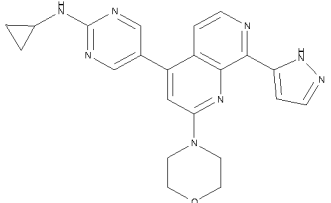
Таблиця 5

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
379		4-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,77	377,4
380		2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(хінолін-8-іл)-1,7-нафтиридин	0,81	409.5
381		4-(5-метилтіюфен-2-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,95	378,5
382		4-(6-етоксипіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,9	403,4
383		4-(2-етоксипіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,85	403,4
384		2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-(хінолін-6-іл)-1,7-нафтиридин	0,74	409.5

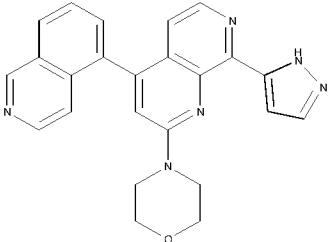
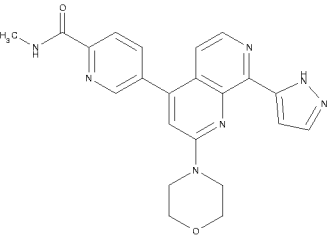
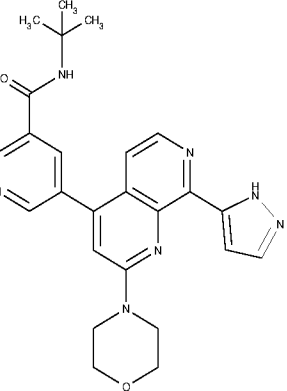
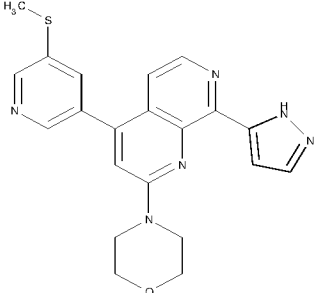
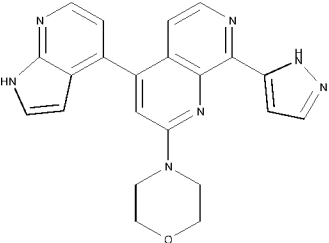
Таблиця 5

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
385		4-(2-хлортіофен-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,95	398,9
386		5-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піридин-2-амін	0,53	374,4
387		2-(морфолін-4-іл)-4-(1Н-піразол-3-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,66	348,4
388		4-(6-метилпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,66	373,4
389		4-(1-метил-1Н-пірол-2-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,82	361,4
390		5-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піридин-2-ол	0,6	375,4

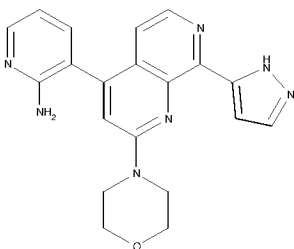
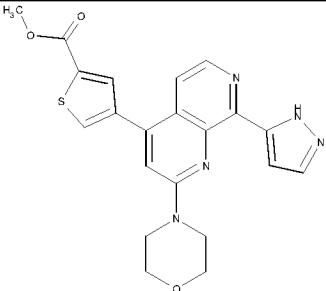
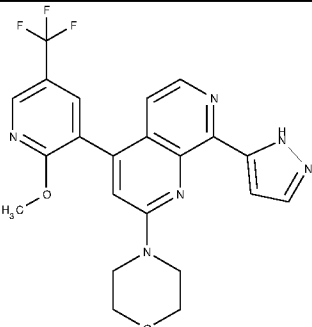
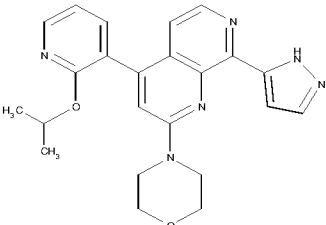
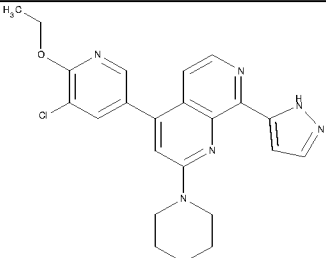
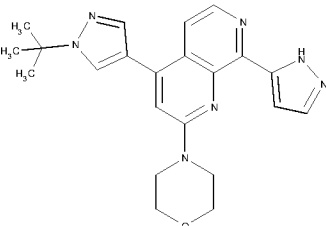
Таблиця 5

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	PX-МС m/z [M+H] ⁺
391		4-(5-хлорпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,83	393,8
392		4-(3-хлор-2-метоксипіридин-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,93	423,9
393		4-(3-хлортіофен-2-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,96	398,9
394		4-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,76	377,4
395		4-[2-(метилсульфаніл)піримідин-5-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,84	406,5
396		N-циклопропіл-5-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піримідин-2-амін	0,74	415,5

Таблиця 5

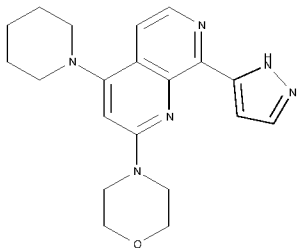
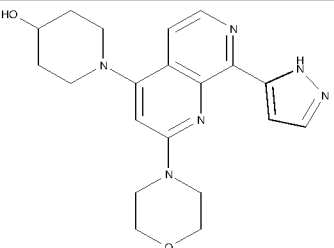
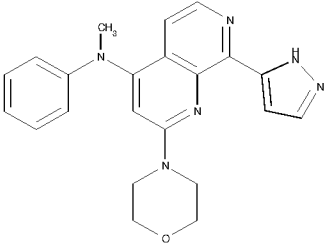
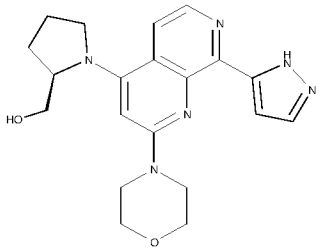
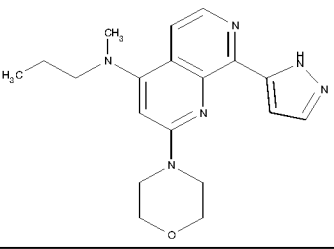
Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	PX-МС m/z [M+H] ⁺
397		4-(ізохінолін-5-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,68	409,5
398		N-метил-5-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піридин-2-карбоксамід	0,71	416,4
399		N-трет-бутил-5-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піридин-3-карбоксамід	0,82	458,5
400		4-[5-(метилсульфаніл)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,82	405,5
401		2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-4-(1Н-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-4-іл)-1,7-нафтиридин	0,72	398,4

Таблиця 5

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	PX-МС m/z [M+H] ⁺
402		3-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піридин-2-амін	0,55	374,4
403		метил-4-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]тіофен-2-карбоксилат	0,88	422,5
404		4-[2-метокси-5-(трифторметил)піридин-3-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,02	457,4
405		2-(морфолін-4-іл)-4-[2-(пропан-2-ілокси)піридин-3-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,93	417,5
406		4-(5-хлор-6-етоксипіридин-3-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	1,06	437,9
407		4-(1-трет-бутил-1H-піразол-4-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,85	404,5

Приклади в наступній таблиці (таблиця 6) одержували за аналогією з даною методикою:
 До 2-5 екв. аміної похідної добавляли 0,15 ммоль 2-(морфолін-4-іл)-8-[1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл-трифторметансульфонату (0,25 М в NMP, 600 мкл) і суміш нагрівали при 70 °С протягом ночі. Після охолодження добавляли 1,5 ммоль HCl (2М у воді, 750 мкл) і суміш нагрівали протягом ночі при 50 °С. Після охолодження суміш піддавали препаративній ВЕРХ з одержанням цільового продукту.
 РХ-МС Метод 4

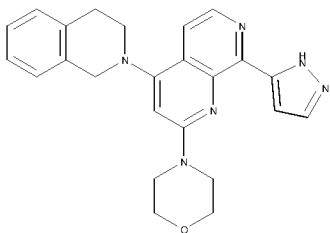
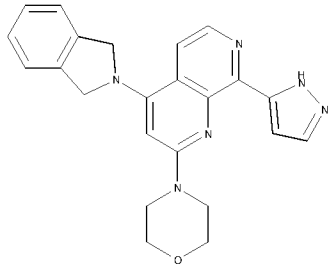
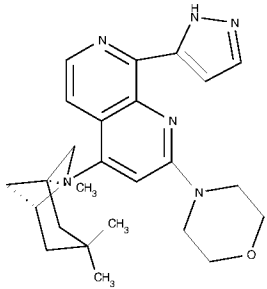
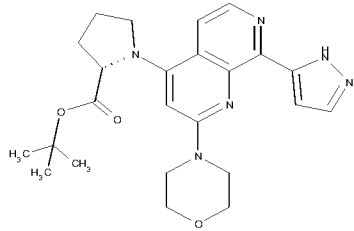
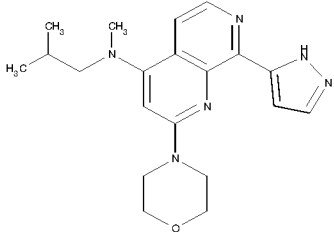
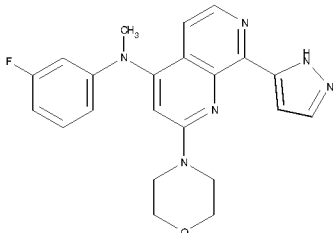
Таблиця 6

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	РХ-МС m/z [M+H] ⁺
408		2-(морфолін-4-іл)-4-(піперидин-1-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,83	365,4
409		1-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піперидин-4-ол	0,66	381,4
410		N-метил-2-(морфолін-4-іл)-N-феніл-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін	0,85	387,4
411		{1-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піролідин-2-іл}метанол	0,68	381,4
412		N-метил-2-(морфолін-4-іл)-N-пропіл-8-(1Н-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін	0,8	353,4

Таблиця 6

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	PX-МС m/z [M+H] ⁺
413		4-(азепан-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,86	379.5
414		4-(3-метилпіперидин-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,89	379.5
415		4-(4-метилпіперидин-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,89	379.5
416		1-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піперидин-3-карбоксамід	0,66	408,5
417		4-(2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,74	349.4
418		4-(3,4-дигідрохінолін-1(2H)-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,93	413,5

Таблиця 6

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	PX-МС m/z [M+H] ⁺
419		4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,91	413,5
420		4-(1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,87	399,5
421		2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-4-[1,3,3-триметил-6-азабіцкло[3,2,1]окт-6-ил]-1,7-нафтиридин	1	433,6
422		трет-бутил-1-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]-пролінат	0,88	451,5
423		N-метил-N-(2-метилпропіл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін	0,85	367,5
424		N-(3-фторфеніл)-N-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін	0,87	405,4

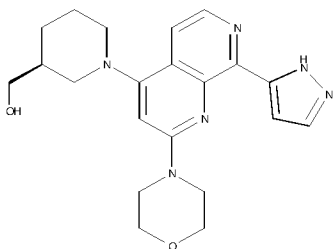
Таблиця 6

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	PX-МС m/z [M+H] ⁺
425		4-((1,1-діоксидо-1-тіа-6-азаспіро[3,3]гепт-6-ил)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,68	427,5
426		4-(3-фторпіперидин-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,88	383,4
427		N-(2-фторфеніл)-N-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін	0,96	405,4
428		1-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]-пролінамід	0,66	394,4
429		{1-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піперидин-4-іл}метанол	0,75	395,5
430		4-(4-метоксипіперидин-1-іл)-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,85	395,5

Таблиця 6

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	PX-МС m/z [M+H] ⁺
431		N-(4-фторфеніл)-N-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін	0,97	405,4
432		N-метил-1-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]-пролінамід	0,69	408,5
433		4-[4-(етилсульфоніл)піперазин-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,8	458,6
434		4-[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин	0,74	444,5
435		N-циклопропіл-N-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін	0,85	351,4
436		N-(2,2-диметилпропіл)-N-метил-2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-амін	1,02	381,5

Таблиця 6

Приклад	Структура	Назва	Час утримання [хв.]	PX-МС m/z [M+H] ⁺
437		{1-[2-(морфолін-4-іл)-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл]піперидин-3-іл}метанол	0,79	395,5

Зазначені в заголовку сполуки, описані в розділі "приклад", тестували в вибраних біологічних аналізах один або декілька разів. Коли тестування здійснювали більше одного разу, дані повідомляються у вигляді або середніх значень, або у вигляді медіанних значень, де

середнє значення, що також має назву середнього арифметичного значення, являє собою суму отриманих значень, поділену на число тестувань, і

медіанне значення являє собою середнє число групи значень при ранжування в порядку зростання або спадання. Якщо число значень в масиві даних непарне, медіана є серединним значенням. Якщо число значень в масиві даних парне, медіана є середнім арифметичним двох серединних значень.

Приклади синтезували один або декілька разів. Коли синтез проводили більш ніж один раз, дані з біологічних аналізів являють собою середні значення або медіанні значення, розраховані з використанням масивів даних, отриманих при тестуваннях однієї або декількох партій синтезу.

Експресія ATR/ATRIP в клітинах HEK 293-6E:

Кодуючі кДНК білкові послідовності повнорозмірної ATR людини (Q13535) з N-термінально злитим Flag-маркером, а також повнорозмірної ATRIP (Q8WXE1) людини оптимізували для експресії в еукаріотичних клітинах і синтезували за допомогою GeneArt Technology від Life Technologies. Обидві кДНК також кодували att-сайт послідовності на 5' і 3' кінцях для субклонування в наступні приймаючі вектори з використанням Gateway Technology: pD-MamA (фірмова похідна вектора pEAK від EdgeBioSystems, але з промотором CMV людини), що забезпечує N-термінальне злиття GST-маркера з інтегрованим геном, що становить інтерес; pD-MamB (фірмова похідна pTT5 від NRCC, Y. Durocher), що забезпечує N-термінальне злиття STREP II – маркера з інтегрованим геном. кДНК ATR і ATR-DN клонували в pD-MamA і ATRIP-FL в pD-MamB.

Послідовність кДНК кодон-оптимізованої ATR, що включає GST-маркер, описана в SEQ ID No. 1 доданого переліку послідовностей, послідовність її відповідного білка описана в SEQ ID No. 3,

Послідовність кДНК кодон-оптимізованої ATRIP, що включає STREP II-маркер, описана в SEQ ID No. 2, послідовність її відповідного білка описана в SEQ ID No. 4,

Співекспресія ATR і ATRIP за допомогою тимчасової трансфекції в HEK293-6E клітинах:

Для тимчасової трансфекції суспензії HEK293-6E клітин використовували біореактор Biostat Cultibag з 5 л культурального об'єму (початковий об'єм) в 20 л культуральному мішечку. Клітини культивували в середовищі F17 (Gibco, Invitrogen, кат. # 05-0092DK) з наступними добавками: Pluronic F68 (10 мл/л 10 % розчину, Gibco # 24040), Gluta-Max (20 мл 100x розчину/л), L-аланін-глутамін (200 мМ, Invitrogen #25030), G418 (кінцева концентрація 25 мкг/мл, PAA #P02-012). Застосовували наступні умови культивування: температура 37 °C, частота похитування 18 цикл./хв, pH 7,0, pO₂ 55 %. В день трансфекції культура клітин досягала густини клітин 1,6 × 10⁶ клітин /мл і життєздатності 99 %. Для приготування розчину для трансфекції до 500 мл F17 середовища (без добавок) послідовно добавляли 4 мг ATR кодууючої плазміді, 1 мг ATRIP кодууючої плазміді і 10 мг PEI (поліетиленімін, лінійний, Polysciences # 23966, у вигляді 1 мг/мл базового розчину), обережно змішували і інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Цей розчин для трансфекції потім добавляли до 5 л культури клітин в культуральному мішечку. Дану культуру клітин інкубували протягом 5 год. і після цього добавляли 5 л F17 середовища зі згаданими добавками і частоту похитування збільшували до 19 цикл./хв. Через 48 год. після трансфекції клітини збирали за допомогою центрифугування (30 хв., 1000g, 15 °C) і клітинні пелети зберігали при -80 °C.

Очистка:

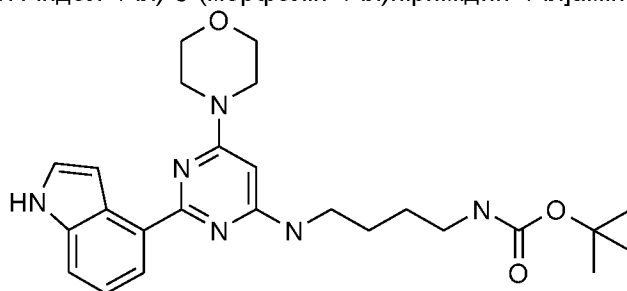
Очистку комплексу ATR (Flag-маркер)/ATRIP (Strep-маркер) забезпечували за допомогою афінної хроматографії, використовуючи анти-FLAG-смола (Sigma, #A220).

Клітини збирали за допомогою центрифугування (4000xg) і лізували в буфері А (50 мМ трис-НCl, рН 7,5; 150 мМ NaCl, 5 % гліцерину, 1 мМ Na₃VO₄, 1 мМ NaF, 10 мМ β-гліцерофосфат, 1 % твіну 20; 0,1 % NP40; доповненому ЕДТК) протягом 1 год. при 4 °С. Супернатант (20,000xg) потім зв'язували з Flag-агарозою і елюювали після декількох стадій промивання, використовуючи буфер В (50 мМ Трис-НCl рН7,4; 150 мМ NaCl; 10 % гліцерину, 200 мкг/мл Flag-пептиду від Sigma, #F3290). Елюйовані фракції розділяли на аліквати і піддавали шоківому заморожуванню, використовуючи рідкий азот. Кінцева концентрація ATR в кінцевому препараті, обчислена денситометрично з використанням BSA як стандарту в забарвленому кумасі гелі, становила 250 мкг/мл. Вихід спільно очищеного ATRIP був значно нижче співвідношення 1:1, в порівнянні з ATR, але був істотним для активності ATR.

Мічена речовина А: 3',6'-біс(диметиламіно)-N-(4-{[2-(1H-індол-4-іл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]аміно}бутил)-3-оксо-3H-спіро[2-бензофуран-1,9'-ксантен]-5-карбоксамід

Стадія а:

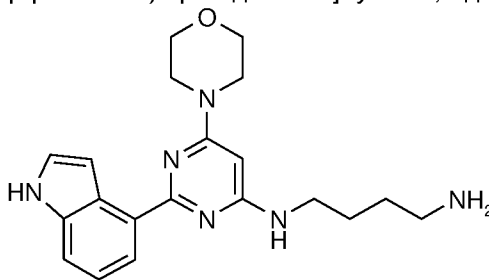
трет-бутил-(4-{[2-(1H-індол-4-іл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]аміно}бутил)карбамат



Вихідну речовину 4-[4-хлор-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл]-1H-індол синтезували відповідно до літератури (WO2008/125833). Розчин 4-[4-хлор-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл]-1H-індолу (980 мг, 3,11 ммоль), діізопропілетиламіну (805 мг, 1,09 мл, 6,23 ммоль) і N-BOC-1,4-діамінобутану (879 мг, 4,67 ммоль) в 1-метил-2-піролідіноні (24,5 мл) перемішували протягом ночі при 150 °С. Суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища. Добавляли етилацетат (50 мл) і сольовий розчин (50 мл), шари розділяли і органічний шар промивали сольовим розчином (3 × 50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували у вигляді сирової суміші (чистота 40 %, 2,37 г) і використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія b:

N-[2-(1H-індол-4-іл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]бутан-1,4-діамін



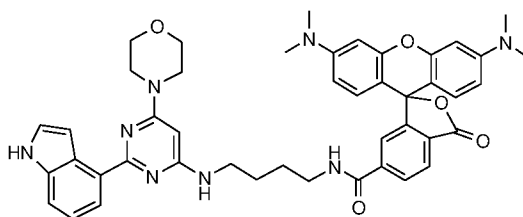
Трет-бутил-(4-{[2-(1H-індол-4-іл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]аміно}бутил)карбамат (2,37 г, 2,03 ммоль) розчиняли в HCl/діоксані (4М, 20 мл) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 10 хвилин. Добавляли етилацетат (50 мл) і воду (50 мл) і фази розділяли. Шляхом додавання водного розчину NaOH (2 н., 50 мл) рН водного шару доводили до основного і екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку одержували з виходом 77 % (770 мг) і використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія с:

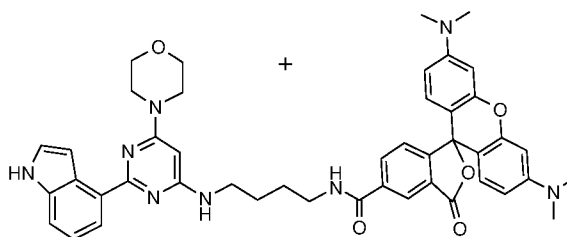
3',6'-біс(диметиламіно)-N-(4-{[2-(1H-індол-4-іл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]аміно}бутил)-3-оксо-3H-спіро[2-бензофуран-1,9'-ксантен]-6-карбоксамід

і
3',6'-біс(диметиламіно)-N-(4-{[2-(1H-індол-4-іл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]аміно}бутил)-

3-оксо-3H-спіро[2-бензофуран-1,9'-ксантен]-5-карбоксамід



Ізомер 1



Ізомер 2

- 5 N-[2-(1H-індол-4-іл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]бутан-1,4-діамін (70 мг, 0,14 ммоль) розчиняли в ДМФА (3 мл). Послідовно добавляли DIPEA (74 мкл, 0,43 ммоль, 3 екв.) і суміш комерційно доступного 5-карбокситетраметилпродамін N-сукцинімідилового складного ефіру і 6-карбокситетраметилпродамін N-сукцинімідилового складного ефіру (75 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.). Суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі оточуючого середовища і
- 10 концентрували при зниженому тиску. Дві зазначені в заголовку сполуки розділяли за допомогою препаративної ВЕРХ (H₂O(NH₄OH)/CH₃CN від 85:15 до 45:55).

Ізомер 1 одержували з виходом 22 % (25 мг). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.]: 1,56 (4H), 2,92 (12H), 3,49 (4H), 3,69 (4H), 5,53 (1H), 6,48 (6H), 6,74 (1H), 7,06 (1H), 7,33 (2H), 7,43 (1H), 7,63 (1H), 8,03 (2H), 8,15 (1H), 8,71 (1H), 11,11 (1H).

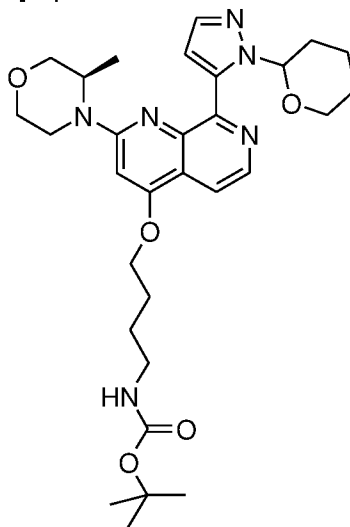
- 15 Ізомер 2 одержували з виходом 34 % (31 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.]: 1,67 (4H), 2,93 (12H), 3,38 (4H), 3,52 (4H), 3,71 (4H), 5,58 (1H), 6,47 (6H), 6,80 (1H), 7,09 (1H), 7,28 (1H), 7,36 (2H), 7,44 (1H), 8,02 (1H), 8,22 (1H), 8,44 (1H), 8,83 (1H).

Ізомер 2 використовували як ліганд для аналізу ATR зв'язування, який описаний нижче.

- 20 Мічена речовина В: 3',6'-біс(диметиламіно)-N-[4-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)бутил]-3-оксо-3H-спіро[2-бензофуран-1,9'-ксантен]-5-карбоксамід

Стадія а:

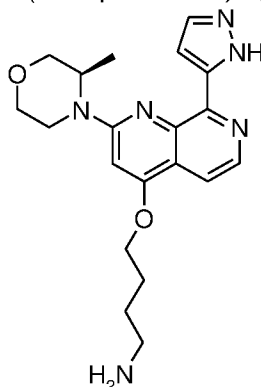
трет-бутил-[4-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)бутил]карбамат



нафтиридин-4-ол (0,41 г, 1,0 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в ДМФА (12 мл). До суміші добавляли 4-(Вос-аміно)бутилбромід (0,53 г, 2,1 ммоль, 2 екв.) і K_2CO_3 (0,72 г, 5,2 ммоль, 5 екв.). Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 16 годин. Суспензію розбавляли EtOAc і фільтрували. Органічну фазу концентрували при зниженому тиску і сиру речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від Нех/EtOAc 9/1 до 100 % EtOAc). Цільовий продукт одержували з виходом 87 % (0,52 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.]: 1,14-1,24 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,41-1,69 (m, 5H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 2,30-2,42 (m, 1H), 3,03 (q, 2H), 3,10-3,29 (m, 2H), 3,40-3,52 (m, 1H), 3,73 (d, 3H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,45-4,58 (m, 1H), 6,01-6,13 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,84-6,95 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,35 (d, 1H). РХ-МС (метод А): m/z : $[M+H]^+ = 567$, $R_t=1,31$ хв.

Стадія b:

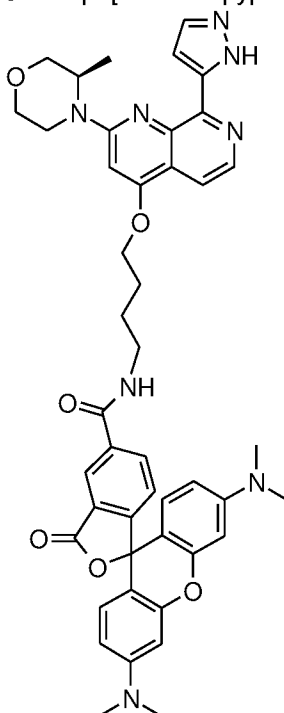
4-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)бутан-1-амін



4-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)бутан-1-амін (0,10 г, 0,18 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в CH_2Cl_2 (1,1 мл) і добавляли ТФО (0,27 мл, 3,5 ммоль, 20 екв.). Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвилин. Суміш потім гасили насиченим розчином $NaHCO_3$ і суспензію фільтрували. Тверду речовину сушили при зниженому тиску і цільову сполуку одержували без додаткової очистки з кількісним виходом. ^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.]: 1,27 (d, 3H), 1,73-1,84 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 3,49-3,61 (m, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,80-3,87 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,56-4,65 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,50-7,65 (m, 4H), 7,71 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,31-13,41 (m, 1H).

Стадія c:

3',6'-біс(диметиламіно)-N-[4-({2-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл}окси)бутил]-3-оксо-3H-спіро[2-бензофуран-1,9'-ксантен]-5-карбоксамід



4-((2-[(3R)-3-Метилморфолін-4-іл]-8-(1H-піразол-5-іл)-1,7-нафтиридин-4-іл)окси)бутан-1-амін (18 мг, 0,047 ммоль, 1 екв.) солюбілізували в ДМФА (1 мл). Послідовно добавляли DIPEA (25 мкл, 0,14 ммоль, 3 екв.) і суміш комерційно доступних 5-карбокситетраметилпродамін N-сукцинімідилового складного ефіру і 6-карбокситетраметилпродамін N-сукцинімідилового складного ефіру (25 мг, 0,047 ммоль, 1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі оточуючого середовища і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (H₂O(NH₄OH)/CH₃CN від 85:15 до 45:55) і цільову сполуку одержували з виходом 49 % (18 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,26 (d, 3H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,94 (s, 12H), 3,46 (q, 2H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,56-4,64 (m, 1H), 6,44-6,53 (m, 6H), 6,83 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,37 (br. s., 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,88 (t, 1H), 13,36 (br. s., 1H).

1, Аналіз зв'язування ATR

Для визначення зв'язуючої активності тестованих сполук повнорозмірний білок ATR людини експресували і очищали разом з ATRIP, як описано вище. Більше того, флуоресцентно мічену сполуку (або мічену речовину А, або В, як описано вище) використовували як мічену молекулу. Детектування подій зв'язування міченої речовини забезпечували за допомогою перенесення енергії флуоресценції з розрізненням за часом (TR-FRET). Використовувалося антитіло анти-GST-тербії (CisBio), яке зв'язується з GST-маркером за N-кінцем ATR-кінази. Збудження тербію 337 нм світлом приводить до випромінювання флуоресцентного світла з довжиною хвилі 545 нм. У випадку утворення тетрамерного комплексу (антиGST-Tb+GST-ATR+Strp2-ATRIP + мічена речовина), частина енергії буде переноситися від тербію до флуорофору, який сам буде випромінювати світло з довжиною хвилі 570 нм. Заміщення флуоресцентної міченої речовини тестованою сполукою приводить до зниження TR-FRET-сигналу.

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину тестованої сполуки в ДМСО піпетували в чорний низькооб'ємний 384-лунковий мікротитраційний планшет (MTP, Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). Для приготування ATR-робочого розчину, ATR/ATRIP базовий розчин розбавляли в аналітичному буфері [50 mM HEPES (pH 7,0), 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0,01 % (мас./об.) ігепалу, 0,01 % (мас./об.) BSA] до концентрації білка 4,2 нМ (концентрація може варіюватися від партії до партії препарату білка). АнтиGST-Tb антитіло розбавляли до 4,2 нМ. ATR-робочий розчин інкубували протягом 30 хв. при 22 °C перед розподіленням для попереднього утворення комплексу антиGST-Tb+GST-ATR+ATRIP. Потім 3 мкл ATR-робочого розчину добавляли до тестованої сполуки і суміш інкубували протягом 10 хв. при 22 °C, забезпечуючи можливість попереднього зв'язування тестованих сполук до ATR/ATRIP. Потім до ATR-робочого розчину добавляли 2 мкл 100 нМ розчину або міченої речовини А, або В, в аналітичному буфері. Одержану в результаті суміш інкубували протягом 30 хв. при 22 °C. Вимірювання TR-FRET сигналу виконували в стандартному HTRF-сумісному MTP зчитувальному пристрої (наприклад, BMG Pherastar) шляхом реєстрації випромінювання флуоресценції на 545 нм і 570 нм після збудження на 337-350 нм. Розраховували співвідношення між випромінюванням на 570 нм, діленим на випромінювання на 545 нм з одержанням лункового співвідношення. Експериментальні дані (лункові співвідношення) нормалізували наступним чином: позитивний контроль містив ATR-робочий розчин плюс розчин або міченої речовини А, або В (інгібування = 0 %), негативний контроль містив всі компоненти, за винятком GST-ATR/ATRIP (інгібування = 100 %). Звичайно сполуки тестували на тому ж самому MTP в 11 різних концентраціях в діапазоні від 20 мкМ до 0,1 нМ (20 мкМ, 5,9 мкМ, 1,7 мкМ, 0,51 мкМ, 0,15 мкМ, 44 нМ, 13 нМ, 3,8 нМ, 1,1 нМ, 0,33 нМ і 0,1 нМ). Серію розведень одержували окремо перед аналізом, на рівні 100-кратно концентрованих розчинів в ДМСО шляхом серійних 1:3,4 розведень з дублюючими значеннями для кожної концентрації. Значення IC₅₀ розраховували за допомогою 4-параметричної підгонки, використовуючи стандартне програмне забезпечення (GraphPad prism або еквівалент).

Таблиця 7

ATR зв'язування

Приклад №	ATR зв'язування (мічена речовина А) IC ₅₀ [M]	ATR зв'язування (мічена речовина В) IC ₅₀ [M]
1	3,68 E-8	2,39 E-8
2	9,52 E-8	3,83 E-8
3	5,69 E-8	3,87 E-8
4	6,17 E-8	4,35 E-8
5	6,43 E-8	3,41 E-8
6	6,86 E-8	
7	5,87 E-8	2,65 E-8
8	1,18 E-7	6,92 E-8
9	1,20 E-7	1,27 E-7
10	1,26 E-7	4,39 E-8
11	1,35 E-7	8,68 E-8
12	1,35 E-7	4,72 E-8
13	1,41 E-7	1,04 E-7
14	1,62 E-7	7,99 E-8
15	1,63 E-7	1,74 E-7
16	1,73 E-7	
17	1,85 E-7	1,17 E-7
18	2,28 E-7	7,51 E-8
19	2,93 E-7	1,81 E-7
20	8,16 E-7	3,20 E-7
21	1,90 E-7	
22	4,65 E-7	
23	4,43 E-7	
24	3,82 E-8	2,07 E-8
25	1,10 E-7	7,51 E-8
26	1,56 E-8	6,36 E-9
27	1,72 E-8	1,09 E-8
28	1,76 E-8	8,40 E-9
29	2,15 E-8	9,23 E-9
30	2,28 E-8	9,48 E-9
31	8,66 E-8	4,51 E-8
32	8,47 E-8	3,67 E-8
33	1,98 E-8	1,03 E-8
34	3,57 E-7	5,36 E-7
35	1,22 E-7	7,55 E-8
36	1,50 E-6	
37	1,70 E-7	1,27 E-7
38	5,02 E-7	4,05 E-7
39	6,01 E-8	3,53 E-8
40	1,25 E-7	9,90 E-8
41	3,39 E-7	2,30 E-7
42	4,84 E-7	5,33 E-7
43	4,93 E-7	2,58 E-7
44	5,43 E-7	3,27 E-7
45	2,93 E-7	
46	2,62 E-7	
47	1,39 E-6	
48	1,61 E-7	
49	2,00 E-7	
50	4,10 E-7	5,14 E-7
51	3,80 E-8	2,33 E-8

ATR зв'язування

Приклад №	ATR зв'язування (мічена речовина А) IC ₅₀ [M]	ATR зв'язування (мічена речовина В) IC ₅₀ [M]
52	1,01 E-7	7,89 E-8
53	1,92 E-7	6,35 E-8
54	2,88 E-7	1,29 E-7
55	1,62 E-7	
56	7,51 E-7	3,24 E-7
57	2,30 E-7	
58	4,13 E-7	6,15 E-7
59	7,30 E-7	1,25 E-6
60	2,41 E-8	1,57 E-8
61	7,09 E-7	5,03 E-7
62	9,97 E-7	7,07 E-7
63	8,07 E-8	3,07 E-8
64	2,74 E-8	
65	3,35 E-7	2,76 E-7
66	8,72 E-8	
67	1,00 E-6	1,27 E-6
68	5,89 E-7	4,72 E-7
69	5,34 E-9	
70	5,17 E-9	
71	5,65 E-9	
72	6,33 E-9	
73	6,71 E-9	
74	7,10 E-9	
75	6,97 E-9	
76	8,91 E-9	
77	8,92 E-9	
78	1,10 E-8	
79	1,20 E-8	
80	1,21 E-8	
81	1,43 E-8	
82	4,90 E-9	
83	5,38 E-9	
84	6,60 E-9	
85	1,19 E-8	
86	1,09 E-8	
87	8,71 E-9	
88	1,53 E-8	
89	8,11 E-9	
90	1,06 E-8	
91	1,00 E-8	
92	1,37 E-8	
93	1,09 E-8	
94	1,37 E-8	
95	1,13 E-8	
96	1,27 E-8	
97	1,39 E-8	
98	1,31 E-8	
99	6,38 E-9	
100	1,65 E-8	
101	1,13 E-8	
102	1,23 E-8	
103	1,01 E-8	

ATR зв'язування

Приклад №	ATR зв'язування (мічена речовина А) IC ₅₀ [M]	ATR зв'язування (мічена речовина В) IC ₅₀ [M]
104	1,41 E-8	
105	8,67 E-9	
106	1,31 E-8	
107	1,37 E-8	
108	1,15 E-8	
109	9,14 E-9	
110	1,35 E-8	
111	7,24 E-9	
112	4,74 E-9	
113	5,71 E-9	
114	7,35 E-9	
115	7,44 E-9	
116	9,51 E-9	
117	8,16 E-9	
118	1,01 E-8	
119	1,17 E-8	
120	1,31 E-8	
121	1,74 E-8	
122	1,94 E-8	
123	2,13 E-8	
124	1,36 E-8	
125	1,72 E-8	
126	2,15 E-8	
127	2,55 E-8	
128	3,26 E-8	
129	3,53 E-8	
130	2,16 E-8	
131	2,31 E-8	
132	2,37 E-8	
133	2,70 E-8	
134	3,43 E-8	
135	3,29 E-8	
136	3,58 E-8	
137	2,60 E-8	
138	2,90 E-8	
139	4,17 E-8	
140	7,65 E-8	
141	3,86 E-7	
142	4,41 E-8	
143	2,77 E-8	
144	7,51 E-8	
145	1,82 E-8	
146	3,57 E-8	
147	4,54 E-8	
148	4,79 E-8	
149	4,84 E-8	
150	5,03 E-8	
151	5,12 E-8	2,32 E-8
152	5,18 E-8	
153	5,47 E-8	
154	5,50 E-8	
155	6,33 E-8	

ATR зв'язування

Приклад №	ATR зв'язування (мічена речовина А) IC ₅₀ [M]	ATR зв'язування (мічена речовина В) IC ₅₀ [M]
156	8,01 E-8	
157	9,18 E-8	
158	1,35 E-8	
159	1,65 E-8	
160	3,72 E-8	
161	6,26 E-8	
162	1,00 E-7	
163	1,07 E-7	
164	1,61 E-7	
165	2,24 E-7	
166	3,65 E-7	
167	4,08 E-7	
168	5,30 E-7	
169	1,15 E-7	
170	1,68 E-7	
171	9,47 E-8	
172	8,28 E-8	
173	2,05 E-7	
174	2,13 E-7	
175	2,21 E-7	
176	2,23 E-7	
177	2,50 E-7	
178	3,77 E-7	
179	4,54 E-7	
180	4,87 E-7	
181	5,39 E-7	
182	6,32 E-7	
183	6,49 E-7	
184	7,63 E-7	
185	8,52 E-7	
186	6,74 E-8	
187	9,68 E-8	
188	2,51 E-7	
189	2,14 E-8	
190	9,50 E-9	
191	4,41 E-8	
192	1,15 E-7	
193	2,45 E-7	
194	3,76 E-8	
195	7,14 E-8	
196	7,26 E-8	
197	7,24 E-8	
198	2,93 E-7	
199	1,38 E-7	
200	8,69 E-8	
201	4,00 E-8	
202	7,83 E-8	
203	1,13 E-8	
204	6,76 E-9	
205	4,93 E-8	
206	4,04 E-7	
207	5,42 E-7	

ATR зв'язування

Приклад №	ATR зв'язування (мічена речовина А) IC ₅₀ [M]	ATR зв'язування (мічена речовина В) IC ₅₀ [M]
208	1,16 E-6	
209	3,85 E-7	
210	2,31 E-7	
211	5,47 E-7	
212	>2,00 E-5	
213	5,35 E-8	
214	1,76 E-7	
215	3,17 E-7	
216	8,44 E-8	
217	8,02 E-7	
218	1,18 E-8	
219	1,32 E-7	
220	3,24 E-8	
221	1,96 E-7	
222	5,02 E-8	
223	1,24 E-7	
224	5,21 E-8	
225	4,47 E-7	
226	1,14 E-6	
227	7,55 E-8	
228	3,01 E-8	
229	2,84 E-8	
230	3,17 E-8	
232	3,91 E-8	
233	4,20 E-8	
234	2,92 E-8	
235	2,13 E-8	
236	2,82 E-8	
237	1,82 E-8	
238	3,45 E-8	
239	2,03 E-8	
240	3,00 E-8	
241	4,06 E-9	
242	9,59 E-8	
243	3,65 E-8	
244	1,59 E-7	
245	3,20 E-8	
246	6,80 E-8	
247	2,16 E-8	
248	2,41 E-8	
249	1,37 E-8	
250	6,62 E-9	
251	2,75 E-8	
252	6,45 E-9	
253	3,37 E-8	
254	4,48 E-8	
255	4,27 E-8	
256	5,62 E-8	
257	5,88 E-8	
258	7,66 E-9	
259	1,71 E-8	
260	2,81 E-8	

ATR зв'язування

Приклад №	ATR зв'язування (мічена речовина А) IC ₅₀ [M]	ATR зв'язування (мічена речовина В) IC ₅₀ [M]
261	2,92 E-8	
262	4,22 E-8	
263	1,93 E-8	
264	2,55 E-8	
265	7,46 E-8	
266	8,31 E-9	
267	1,01 E-6	
268	1,93 E-8	
269	1,27 E-8	
270	3,37 E-8	
271	4,16 E-8	
272	2,13 E-8	
273	1,40 E-8	
274	6,27 E-8	
275	3,04 E-7	
276	2,37 E-7	
277	7,82 E-8	
278	2,69 E-8	
279	2,93 E-7	
280	4,68 E-8	
281	1,36 E-8	
282	1,27 E-8	
283	3,37 E-8	
284	4,16 E-8	
285	5,09 E-7	
286	1,45 E-8	
287	6,75 E-7	4,61 E-7
288	3,45 E-7	
289	2,99 E-6	
290	1,19 E-6	
291	8,37 E-8	
292	1,08 E-7	
293	3,28 E-7	
294	3,72 E-8	
295	1,13 E-7	
296	7,68 E-8	
297	1,19 E-7	
298	5,92 E-8	
299	5,52 E-8	
300	1,81 E-7	
301	2,16 E-8	
302	1,88 E-7	
303	8,61 E-8	
304	5,72 E-8	
305	1,33 E-7	
306	8,23 E-8	
307	1,89 E-7	
308	1,31 E-7	
309	1,46 E-7	
310	9,77 E-8	
311	3,76 E-7	
312	2,37 E-8	

ATR зв'язування

Приклад №	ATR зв'язування (мічена речовина А) IC ₅₀ [M]	ATR зв'язування (мічена речовина В) IC ₅₀ [M]
313	2,90 E-8	
314	6,79 E-8	
316	5,32 E-8	
317	6,65 E-8	
318	3,06 E-8	
319	3,25 E-7	
320	4,68 E-8	
321	4,44 E-8	
322	8,09 E-8	
324	7,77 E-8	
325	3,44 E-8	
326	7,32 E-8	
327	1,77 E-8	
328	2,96 E-7	
329	1,69 E-7	
330	9,13 E-8	
331	3,76 E-7	
332	6,81 E-8	
333	2,53 E-8	
334	5,81 E-8	
335	6,62 E-8	
336	1,20 E-7	
337	2,84 E-8	
338	1,03 E-7	
339	8,96 E-8	
340	3,35 E-8	
341	2,64 E-8	
342	2,77 E-6	
343	1,98 E-8	
344	1,74 E-7	
345	5,56 E-8	
346	1,40 E-7	
347	2,41 E-7	
348	5,53 E-8	
349	1,19 E-7	
350	1,62 E-7	
351	1,54 E-7	
352	1,75 E-7	
353	2,42 E-7	
354	8,47 E-8	
355	4,84 E-7	
356	7,95 E-8	
357	5,35 E-8	
358	4,64 E-8	
359	8,55 E-8	
360	9,38 E-8	
361	5,22 E-8	
362	2,95 E-7	
363	1,91 E-7	
364	5,64 E-8	
365	1,03 E-7	
366	5,21 E-8	

ATR зв'язування

Приклад №	ATR зв'язування (мічена речовина А) IC ₅₀ [М]	ATR зв'язування (мічена речовина В) IC ₅₀ [М]
367	2,15 E-7	
368	3,95 E-6	
369	1,15 E-7	
370	3,50 E-8	
371	1,22 E-7	
372	1,34 E-7	
373	3,81 E-8	
374	1,36 E-7	
375	8,94 E-7	
376	3,57 E-7	
377	2,99 E-6	
378	9,27 E-8	
379	6,98 E-8	
380	1,46 E-6	
381	1,21 E-7	
382	1,99 E-7	
383	2,39 E-7	
384	8,92 E-8	
385	8,51 E-8	
386	1,73 E-7	
387	2,18 E-7	
388	7,91 E-8	
389	2,66 E-8	
390	6,63 E-7	
391	1,76 E-7	
392	4,43 E-8	
393	4,15 E-8	
394	1,19 E-7	
395	1,49 E-7	
396	1,74 E-7	
397	9,55 E-8	
398	1,20 E-7	
399	6,18 E-7	
400	3,00 E-7	
401	8,75 E-8	
402	2,99 E-7	
403	1,94 E-7	
404	4,24 E-7	
405	4,19 E-7	
406	3,64 E-7	
407	3,09 E-7	
408	6,51 E-8	
409	1,39 E-7	
410	1,53 E-7	
412	1,62 E-7	
413	2,79 E-7	
414	9,08 E-8	
415	3,27 E-8	
416	2,51 E-7	
417	1,07 E-6	
418	9,41 E-8	
419	1,18 E-7	

ATR зв'язування

Приклад №	ATR зв'язування (мічена речовина А) IC ₅₀ [M]	ATR зв'язування (мічена речовина В) IC ₅₀ [M]
420	6,02 E-7	
421	1,79 E-6	
422	2,24 E-6	
423	8,39 E-8	
424	2,41 E-7	
425	1,00 E-6	
426	1,59 E-7	
427	1,12 E-7	
428	6,98 E-8	
429	4,48 E-8	
430	6,13 E-8	
431	3,47 E-8	
432	2,04 E-6	
433	4,16 E-8	
434	3,18 E-8	
435	6,51 E-8	
436	2,40 E-8	
437	1,18 E-7	

2. Аналіз активності ATR

ATR-кіназа фосфорилує біотинілований пептид, одержаний з Rad17 (послідовність: біотин-ПЕГ2-ASELPASQPQPFs-амід, виготовлений Biosyntan GmbH, Berlin). В аналізі вимірюється кількість фосфорилуваного пептиду за допомогою флуоресценції з розрізненням за часом (TR-FRET). Стрептавідин-XL665 (Cisbio, посилальний #610SAXLB), специфічне антитіло анти-Rad17-фосфосерин 645 (доступне або від Imgenex/Biomol, посилальний #IMG-6386A, або від Lifespan, посилальний #LS-C43028) і антикролячий-IgG-європій (Perkin Elmer, посилальний #AD0083) використовують для специфічного детектування фосфорилуваного біотинілованого пептиду, але не нефосфорилуваного пептиду. Збудження європію 337 нм світлом приводить до випромінювання флуоресцентного світла з довжиною хвилі 620 нм. У випадку утворення тетрамерного детектованого комплексу, частина енергії буде переноситися флуорофору стрептавідин-XL665, який сам випромінює світло з довжиною хвилі 665 нм. Нефосфорилований пептид не приводить до випромінювання світла з довжиною хвилі 665 нм, оскільки не може бути утворений FRET-компетентний детектований комплекс.

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину тестованої сполуки в ДМСО піпетували в чорний низькооб'ємний 384-лунковий мікротитраційний планшет (MTP, Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). Для приготування ATR-робочого розчину, ATR/ATRIP базовий розчин (експресія і очистка: див. вище) розбавляли в аналітичному буфері [50 мМ HEPES (pH 7,0), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ дитіотреїтол (DTT), 0,01 % (мас./об.) ігепалу, 0,2 % (мас./об.) бичачого гамма-глобуліну (BGG)] до концентрації білка 10 нМ (концентрація може варіюватися від партії до партії препарату білка). Робочий розчин субстрату одержували шляхом розбавлення біотинілованого Rad17 пептиду до концентрації 0,5 мкМ разом з АТФ до 20 мкМ в аналітичному буфері. Одержували зупиняючий/детектуючий робочий розчин, що містить 50 мМ HEPES pH 7,0, 0,15 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміну (BSA), 150 мМ EDTA, 200 нМ стрептавідин-XL665, 2,5 нМ антифосфо-Rad17-pS645 (IMG-6386A) і 1,5 нМ антикролячого IgG-Єу. Кількість антитіл залежала від використовуваної партії і була оптимізована виходячи зі зміни активності партії. Всі розчини зберігали при 20 °С. Спочатку 2,5 мкл ATR-робочого розчину розподіляли в лунки MTP, що містять тестовані сполуки. Після 10 хвилин попередньої інкубації для забезпечення можливості зв'язування сполук з ATR в лунки розподіляли 2,5 мкл робочого розчину субстрату. Через 180 хвилин в лунки розподіляли 5 мкл зупиняючого/детектуючого розчину. Одержану в результаті суміш інкубували протягом 60 хв. при 20 °С. Вимірювання TR-FRET сигналу виконували в стандартних HTRF-сумісних MTP зчитувальних пристроях (наприклад, BMG Pherastar або Perkin Elmer ViewLux) шляхом реєстрації випромінювання флуоресценції на 620 нм і 665 нм після збудження на 337-350 нм. Розраховували співвідношення між випромінюванням на 665 нм, діленням на випромінювання на 620 нм, з

одержанням лункового співвідношення. Експериментальні дані (лункові співвідношення) нормалізували наступним чином: позитивний контроль містив ATR-робочий розчин + розчин субстрату (інгібування = 0 %), негативний контроль містив ті самі реагенти, але ATR-робочий розчин був замінений на аналітичний буфер (інгібування = 100 %). Звичайно сполуки тестували на тому ж самому МТР в 11 різних концентраціях в діапазоні від 20 мкМ до 0,1 нМ (20 мкМ, 5,9 мкМ, 1,7 мкМ, 0,51 мкМ, 0,15 мкМ, 44 нМ, 13 нМ, 3,8 нМ, 1,1 нМ, 0,33 нМ і 0,1 нМ). Серію розведень одержували окремо перед аналізом на рівні 100-кратно концентрованих розчинів в ДМСО шляхом серійних 1:3,4 розведень з дублюючими значеннями для кожної концентрації. Значення IC_{50} розраховували за допомогою 4-параметричної підгонки, використовуючи стандартне програмне забезпечення (GraphPad prism або еквівалент).

3, Аналіз проліферації

Пухлинні клітини людини (таблиця 8) початково були отримані з американської колекції типових культур (ATCC), німецької колекції мікроорганізмів і культур клітин (DSMZ) або E-ro GmbH, Berlin.

Адгезивно зростаючі клітини (HeLa, HeLa-MaTu-ADR, HT-144, Lovo, HT-29, NCI-H460, DU145, Caco2, B16F10) висівали при густині 1500-4000 клітин/точка вимірювання, залежно від швидкості росту лінії клітин, в 96-лунковий мультититровальний планшет в 200 мкл живильного середовища (DMEM/HAMS F12, 2 мМ L-глутамін, 10 % фетальна теляча сироватка). Через 24 години, клітини одного планшета (нульовий планшет) забарвлювали кристалічним фіолетовим (див. нижче), тоді як середовище інших планшетів замінювали на свіже культурне середовище (200 мкл), до якої в різних концентраціях добавляли тестовані речовини (0 мкМ, а також в діапазоні 0,001–10 мкМ; кінцева концентрація розчинника - диметилсульфоксиду - становила 0,1 або 0,5 %). Клітини інкубували протягом 4 днів в присутності тестованих речовин. Проліферацію клітин визначали шляхом забарвлення клітин кристалічним фіолетовим: клітини фіксували при кімнатній температурі протягом 15 хв. шляхом додавання 20 мкл/точка вимірювання розчину глутарового альдегіду концентрацією 11 %. Після промивання фіксованих клітин три рази водою, планшети сушили при кімнатній температурі. Клітини забарвлювали шляхом додавання 100 мкл/точка вимірювання розчину кристалічного фіолетового концентрацією 0,1 % (рН доводили до значення 3 шляхом додавання оцтової кислоти). Після промивання клітин три рази водою, планшети сушили при кімнатній температурі. Барвник розчиняли шляхом додавання 100 мкл/точка вимірювання розчину оцтової кислоти концентрацією 10 %. Абсорбцію визначали фотометрично на довжині хвилі 595 нм. Відсоткову зміну зростання клітин розраховували шляхом нормалізації виміряних значень до значень абсорбції нульового планшета (=0 %) і абсорбції необроблених (0 мкМ) клітин (=100 %). Значення IC_{50} визначали за допомогою чотирипараметричної підгонки.

Клітини, вирощувані в суспензії, (GRANTA-519, Jeko-1) висівали при густині 2000-4000 клітин/точка вимірювання, залежно від швидкості росту лінії клітин, в 96-лунковий мультититровальний планшет з чорними стінками і прозорим дном в 100 мкл живильного середовища (DMEM/HAMS F12, 2 мМ L-глутамін, 10 % фетальна теляча сироватка). Через 24 години, в одній пластині (нульовий планшет) визначали густину клітин шляхом додавання 60 мкл/точка вимірювання розчину CTG (розчин Promega Cell Titer-Glo (каталожні номери G755B і G756B)), наступної інкубації протягом 2 хв., потім 10 хв. струшування (в темноті) і вимірювання люмінесценції (VICTOR V, Perkin Elmer).

Для тестованих планшетів тестовані речовини приготували в різних концентраціях (0 мкМ, а також в діапазоні 0,001-10 мкМ; кінцева концентрація розчинника-диметилсульфоксиду становила 0,1 або 0,5 %) у вигляді 3-х концентрованих розчинів у свіжому поживному середовищі. Аліквоти, об'ємом по 50 мкл кожна, добавляли до суспензії клітин і клітини інкубували протягом 4 днів в присутності тестованих речовин. Після цього густину клітин визначали, використовуючи розчин CTG, як описано вище, і значення IC_{50} розраховували за допомогою чотирипараметричної підгонки.

Речовини були досліджені в наступних лініях клітин, які, як приклад, являють собою встановлені показання (таблиця 8).

Таблица 8

Перелік лінії клітин, досліджених в аналізах проліферації

Пухлинні показання	Лінія клітин	Джерело
Рак шийки матки	HeLa HeLa-MaTu-ADR (з множинною стійкістю до лікарських засобів)	DSMZ ACC-57 Epo GmbH
Рак ободової кишки & колоректальний рак	Lovo HT29 Caco-2	DSMZ ACC-500 DSMZ ACC-299 DSMZ ACC-169
Лімфома, клітини мантийної тканини	GRANTA-519 Jeko-1	DSMZ ACC-342 DSMZ ACC-553
Злоякісна меланома	HT-144 B16F10	ATCC HTB-63 ATCC CRL-6475
Недрібноклітинний рак легені	NCI-H460	ATCC HTB-177
Рак передміхурової залози (гормононезалежний)	DU145	DSMZ ACC-261

Результати аналізів проліферації демонструють ефективність тестованих сполук в досліджених пухлинних клітинах людини. Ці дані вказують на можливе застосування тестованих сполук в досліджених типах пухлин.

Таблица 9

Інгібування проліферації клітин HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2 і B16F10 сполуками відповідно до даного винаходу, визначене, як описано вище. Всі значення IC₅₀ (інгібуюча концентрація, що забезпечує 50 % від максимальної дії) зазначені в М, "н.т." означає, що сполуки не тестувалися у відповідному аналізі.

- ①: Номер прикладу
- ②: Інгібування проліферації клітин HeLa
- ③: Інгібування проліферації клітин HeLa-MaTu-ADR
- ④: Інгібування проліферації клітин NCI-H460
- ⑤: Інгібування проліферації клітин DU145
- ⑥: Інгібування проліферації клітин Caco-2
- ⑦: Інгібування проліферації клітин B16F10

Таблица 9

Інгібування проліферації

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
3	2,77 E-6					
5		> 3,00 E-6	6,41 E-7	3,68 E-7	2,19 E-6	2,98 E-6
6	1,49 E-6					
7	1,33 E-6	2,31 E-6 > 1,00 E-5 8,97 E-6	1,02 E-6	1,59 E-6	5,95 E-6	2,98 E-6
8	2,26 E-6	> 3,00 E-6	9,09 E-7	2,05 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
9	1,01 E-6					
10	4,96 E-7	1,30 E-6	4,47 E-7	8,27 E-7	1,46 E-6	2,98 E-6
11	> 1,00 E-5 3,05 E-6 2,28 E-6					
14	1,99 E-6					
15	1,41 E-6	> 3,00 E-6	5,28 E-7	8,17 E-7	1,72 E-6	> 3,00 E-6
24		3,41 E-6	3,78 E-7	1,35 E-6	8,33 E-7	3,65 E-6
26	2,96 E-7	> 1,00 E-6	5,86 E-7	7,25 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
27	3,55 E-7					
28	3,16 E-7					

Інгібування проліферації

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
29	3,94 E-7	4,98 E-7	2,43 E-7	2,91 E-7	5,77 E-7	1,58 E-6
30	5,12 E-7	> 3,00 E-6	2,93 E-7	3,25 E-7	2,89 E-6	1,37 E-6
31	1,25 E-6	> 3,00 E-6	6,85 E-7	1,11 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
32	1,56 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6 1,95 E-6	1,84 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
33		> 3,00 E-6	2,69 E-7	1,01 E-6	6,53 E-7	1,08 E-6
34	1,02 E-6	> 3,00 E-6	1,63 E-6	2,39 E-6	4,99 E-6	> 3,00 E-6
37	5,08 E-6					
39	1,05 E-6		4,00 E-7	8,37 E-7		
40	2,72 E-6	2,26 E-6	6,72 E-7	1,15 E-6	1,97 E-6	2,82 E-6 > 3,00 E-6
43	3,88 E-6					
44	1,01 E-6	> 1,00 E-5	2,01 E-6	4,45 E-6	7,69 E-6	> 1,00 E-5
50	> 1,00 E-5 > 1,00 E-5					
51	1,23 E-6	1,80 E-6	3,91 E-7	8,95 E-7	2,93 E-6	> 3,00 E-6
53	1,41 E-6					
57		6,98 E-6 > 3,00 E-6	3,74 E-7	1,56 E-6	5,51 E-7 > 3,00 E-6	6,32 E-6 > 3,00 E-6
60	9,98 E-7	2,17 E-6	6,91 E-7	7,30 E-7	1,98 E-6	> 3,00 E-6
62	1,64 E-7	> 3,00 E-6 1,13 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 2,29 E-7	< 3,00 E-8 > 3,00 E-6	1,31 E-7 2,18 E-5 > 3,00 E-6
63		1,53 E-6	3,08 E-7	9,15 E-7	1,54 E-6	2,19 E-6
64		1,17 E-6	9,23 E-8	5,06 E-7	8,44 E-7	8,76 E-7
66		8,90 E-6 > 3,00 E-6	1,27 E-7	7,26 E-7 > 3,00 E-6	3,35 E-6	2,98 E-6
69	1,91 E-7					
70	2,01 E-7					
71	1,67 E-7					
72	2,00 E-7					
73	1,81 E-7	1,79 E-6	5,90 E-8	7,48 E-7	6,31 E-7	6,04 E-7
74	2,03 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
75	2,71 E-7					
76	9,68 E-7					
77	2,54 E-7					
78	6,55 E-7					
79	3,03 E-7	2,30 E-6	9,37 E-8	6,56 E-7	8,68 E-7	1,06 E-6
80	1,87 E-7					
81	2,45 E-7					
82	5,29 E-7					
83	3,31 E-7					
84	1,30 E-7					
85	4,38 E-7					
87	5,43 E-7					
88	1,57 E-7	2,91 E-7	8,17 E-8	1,04 E-7	2,86 E-7	4,98 E-7
89	1,42 E-7					
90	9,20 E-8					
91	1,08 E-7					
92	1,17 E-7					
93	1,79 E-7					
94	2,68 E-7					
95	2,11 E-7					

Таблиця 9

Інгібування проліферації

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
96	1,69 E-7					
97	2,52 E-7					
98	4,40 E-7					
99	4,00 E-7					
100	9,50 E-7					
101	3,41 E-7					
102	6,04 E-7					
103	3,74 E-7					
104	4,99 E-7					
105	1,00 E-6					
106	4,34 E-7					
107	3,06 E-7					
108	4,56 E-7					
109	2,98 E-7					
110	2,06 E-7					
111	1,56 E-7	2,26 E-7	6,50 E-8	1,10 E-7	2,37 E-7	7,11 E-7
112	9,95 E-8					
113	1,22 E-7					
114	1,77 E-7					
115	1,99 E-7					
116	2,84 E-7					
117	2,25 E-7					
118	1,71 E-7					
119	4,25 E-7					
120	3,54 E-7					
121	3,52 E-7					
122	7,06 E-7					
123	4,31 E-7					
124	1,56 E-7					
125	7,05 E-7	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	5,61 E-7 5,41 E-7	7,12 E-7 7,64 E-7	> 3,00 E-6 2,63 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6
126	1,70 E-7	5,95 E-7	8,84 E-8	9,40 E-8	3,40 E-7	9,06 E-7
127	5,78 E-7					
128	7,70 E-7					
129	6,86 E-7					
130	3,74 E-7					
131	3,49 E-7					
132	5,07 E-7					
133	1,07 E-6					
134	1,53 E-6					
135	1,82 E-6					
136	5,75 E-7					
137	3,83 E-7	7,91 E-7	1,53 E-7	1,46 E-7	5,49 E-7	7,79 E-7
138	6,19 E-7					
139	1,37 E-6					
142	1,59 E-6					
143	5,43 E-7					
144	> 3,00 E-6					
145	2,48 E-7	5,22 E-7	9,06 E-8	3,05 E-8	4,92 E-7	1,09 E-6
146	1,11 E-6					
147	9,53 E-7					
148	8,05 E-7					
151	9,21 E-7	2,15 E-6	6,73 E-7	1,90 E-6	2,05 E-6	2,13 E-6

Таблиця 9

Інгібування проліферації

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
152	6,71 E-7					
153	7,59 E-7					
155	9,59 E-7					
156						
157	8,72 E-7	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6
158	3,28 E-7					
159	6,16 E-8					
160	4,51 E-7					
161	5,88 E-7					
162	1,22 E-6					
169	7,31 E-7	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	2,62 E-6 5,62 E-7	2,82 E-6 5,91 E-7	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6
170	2,41 E-6					
172	2,10 E-6					
173	> 3,00 E-6					
176	2,52 E-6					
177	> 3,00 E-6					
178	> 3,00 E-6					
179	> 3,00 E-6					
185	> 3,00 E-6					
186	7,89 E-7					
189	1,01 E-6					
190	3,34 E-7					
191	2,12 E-6					
194	8,92 E-7					
195	3,01 E-6					
196	1,02 E-6	> 3,00 E-6	2,91 E-7	1,44 E-7	8,69 E-7	1,47 E-6
197	1,01 E-6	> 3,00 E-6	5,16 E-7	1,29 E-7	> 3,00 E-6	2,96 E-6
198	> 3,00 E-6					
199	8,57 E-7	9,65 E-7	3,20 E-7	2,44 E-7	7,08 E-7	> 1,00 E-6
200	1,96 E-6					
201	> 3,00 E-6					
202	1,53 E-6					
203	9,98 E-7					
204	5,68 E-7					
205	6,72 E-7	1,49 E-6	2,19 E-7	6,52 E-7	1,24 E-6	1,70 E-6
213	> 3,00 E-6					
214	> 3,00 E-6					
215	> 3,00 E-6					
216	1,01 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	1,11 E-6 1,02 E-6	1,66 E-6 1,33 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6
218	3,00 E-7					
219	2,98 E-6					
220	6,04 E-7	9,93 E-7	3,03 E-7	3,34 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
221	> 3,00 E-6					
222	9,75 E-7					
227	1,94 E-6					
228	2,25 E-7	5,94 E-7	2,33 E-7	3,13 E-7	6,37 E-7	2,60 E-6
229	4,47 E-7					
230	3,80 E-7					
232	3,41 E-7					
233	1,80 E-7					

Таблиця 9

Інгібування проліферації

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
234	1,21 E-6					
235	9,50 E-7					
236	7,92 E-7					
237	5,28 E-7					
238	1,18 E-6					
239	1,13 E-6					
241	1,71 E-7					
242	8,11 E-7					
243	3,60 E-7					
245	3,43 E-7					
246	2,84 E-6					
247	2,28 E-7					
248	4,51 E-7					
249	4,09 E-7					
250	1,16 E-7					
251	8,00 E-7					
252	2,22 E-7					
253	5,58 E-7					
254	3,12 E-7					
255	4,58 E-7					
258	2,63 E-7					
259	4,97 E-7					
260	4,85 E-7					
261	4,20 E-7					
262	4,71 E-7					
263	3,32 E-7					
264	1,98 E-7					
266	1,54 E-7					
267	2,97 E-6					
268	4,15 E-7					
269	4,05 E-7					
270	5,65 E-7					
271	1,33 E-6					
272	6,48 E-7					
273	9,99 E-7					
274	6,10 E-7					
277	4,01 E-7					
278	1,68 E-7					
280	4,17 E-7					
281	2,59 E-7					
282	1,18 E-6					
283	1,46 E-7					
284	8,52 E-7					
286	2,93 E-7	8,82 E-7	7,56 E-8	4,86 E-8	5,29 E-7	5,86 E-7
291	1,52 E-6					
292	2,64 E-6					
294	2,45 E-6					
296	2,74 E-6					
298	2,44 E-6					
299	> 3,00 E-6					
301	2,82 E-6					
303	> 3,00 E-6					
304	> 3,00 E-6					

Інгібування проліферації

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
306	> 3,00 E-6					
310	> 3,00 E-6					
312	> 3,00 E-6					
313	2,54 E-6					
314	> 3,00 E-6					
316	> 3,00 E-6					
317	2,98 E-6					
318	2,00 E-6					
320	> 3,00 E-6					
321	> 3,00 E-6					
322	> 3,00 E-6					
323	2,22 E-6					
324	2,42 E-6					
325	9,99 E-7					
326	2,92 E-6					
327	1,89 E-6					
330	> 3,00 E-6					
332	> 3,00 E-6					
333	> 3,00 E-6					
334	> 3,00 E-6					
335	2,96 E-6					
337	1,71 E-6					
339	> 3,00 E-6					
340	2,95 E-6					
341	1,59 E-6					
343	1,71 E-6					
345	> 3,00 E-6					
348	6,13 E-7	9,40 E-7	3,99 E-7	5,18 E-7	8,22 E-7	2,22 E-6
349	> 3,00 E-6					
350	> 3,00 E-6					
351	3,00 E-6					

4. Фосфо-H2AX аналіз

- Фосфо-Ser139 гістон H2AX (також відомий під назвою γ H2AX, UniProtKB/Swiss-Prot P16104) являє собою клітинний ранній маркер для відповіді на пошкодження ДНК. Зокрема, H2AX стає фосфорилованим за допомогою ATR при ДНК-реплікативному стресі. HT-29 клітини колоректальної аденокарциноми людини, початково одержані з DSMZ, висівали при густині 12000 клітин/точка вимірювання в 96-лунковий мультититровальний планшет з чорними стінками і прозорим дном в 100 мкл живильного середовища (DMEM/HAMS F12, 2 mM L-глутамін, 10 % фетальної телячої сироватки). Через 24 години в різних концентраціях добавляли тестовані речовини (0 мкМ, а також в діапазоні 0,001-10 мкМ в чотирьох повторах; кінцева концентрація розчинника - диметилсульфоксиду становила 0,1 %) з подальшим додаванням розчину гідроксисечовини до досягнення кінцевої концентрації 2,5 мМ і кінцевого аналізованого об'єму 200 мкл. Один контрольний планшет залишали необробленим і далі обробляли паралельно. Клітини інкубували протягом 30 хв. при 37 °C. Після цього живильне середовище обережно упарювали і клітини фіксували 50 мкл/лунку льодяного метанолу протягом 15 хв. Клітини один раз промивали 100 мкл/лунку PBS з наступною інкубацією з 50 мкл/лунку блокуючого буфера (LiCor, 927-40000) протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після цього клітини інкубували з 50 мкл/лунку антифосфо-H2AX (Ser 139) антитілом (Merck Millipore, клон JBW301, 05-636), розбавленим 1:500 в блокуючому буфері, протягом 1 год. при кімнатній температурі (або протягом ночі при 4 °C). Клітини промивали три рази 100 мкл/лунку PBS з наступною інкубацією з 50 мкл/лунку 1:500 розбавленого розчину Alexa Fluor 488, кон'югованого ослиного антимишачого IgG антитіла (Life Technologies, A-21202) в TBST протягом 1 год. при кімнатній температурі та при захисті від світла. Потім клітини три рази

промивали 100 мкл/лунку PBS, лунки заповнювали 100 мкл PBS і флуоресценцію визначали з використанням лазерного скануючого цитометра Acumen (TTP Labtech). Відсоткову зміну індукованого гідроксисечовиною вмісту фосфо-H2AX розраховували шляхом нормалізації виміряних значень до значень флуоресценції необроблених контрольних лунок (=0 %) і флуоресценції контрольних лунок з гідроксисечовиною без тестованих сполук (0 мкМ, =100 %).

5. Аналіз проникності на клітинах Caco2

Клітини Caco-2 (придбані у DSMZ, Braunschweig, Germany) висівали при густині $4,5 \times 10^4$ клітин на лунку на 24-лункові вставні планшети, розмір пор 0,4 мкм, і вирощували протягом 15 днів в DMEM середовищі, доповненому 10 % фетальної бичачої сироватки, 1 % GlutaMAX (100x, GIBCO), 100 Од/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину (GIBCO) і 1 % замінних амінокислот (100 x). Клітини витримували при 37 °C у вологій 5 % CO₂ атмосфері. Середовище заміняли кожні 2-3 дні. Перед проведенням аналізу проникності, культуральне середовище заміняли на FCS-вільний герес-карбонатний транспортний буфер (pH 7,2) Для оцінювання цілісності моношару вимірювали трансепітеліальний електричний опір (TEER). Тестовані сполуки попередньо розчиняли в ДМСО і добавляли або до апікальної, або до базолатеральної комірки в кінцевій концентрації 2 мкМ. До і після 2 год. інкубування при 37 °C зразки відбирали з обох комірок. Аналіз на вміст сполуки виконували після осадження метанолом за допомогою РХ/МС/МС аналізів. Проникність (Papp) розраховували в напрямках від апікального до базолатерального (A → B) і від базолатерального до апікального (B → A). Удавану проникність розраховували, використовуючи наступне рівняння:

$$Papp = (Vr/Po)(1/S)(P2/t),$$

де Vr означає об'єм середовища в приймальній камері, Po означає виміряну площу піка тестованого лікарського засобу в донорній камері в момент часу t=0, S означає площу поверхні моношару, P2 означає виміряну площу піку тестованої лікарського засобу в акцепторній камері після 2 год. інкубування, і t означає час інкубування. Співвідношення базолатерального (B) ефлюкса і апікального (A) розраховували шляхом ділення Papp B-A на Papp A-B. Крім того, розраховували вилучення сполуки. Як контроль аналізу паралельно аналізували еталонні сполуки.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Байер Фарма Акцієнгезелльшафт

<120> 2-(Морфолін-4-іл)-1,7-нафтиридини

<130> BHC143030

<160> 4

<170> BiSSAP 1,3

<210> 1

<211> 8697

<212> ДНК

<213> синтетичний організм

<220>

<223> кодон-оптимізована ATR, що включає GST-маркер

<400> 1

```
atggcctccc ctatactagg ttattggaaa attaagggcc ttgtgcaacc cactcgactt      60
cttttggaat atcttgaaga aaaatatgaa gagcatttgt atgagcgcca tgaaggtgat      120
aaatggcgaa acaaaaagtt tgaattgggt ttggagtttc ccaatcttcc ttattatatt      180
gatggtgatg ttaaattaac acagtctatg gccatcatagc gttatatagc tgacaagcac      240
aacatgttgg gtggttgtcc aaaagagcgt gcagagattt caatgcttga aggagcggtt      300
ttggatatta gatacggtgt ttcgagaatt gcatatagta aagactttga aactctcaaa      360
gttgattttc ttagcaagct acctgaaatg ctgaaaatgt tcgaagatcg tttatgtcat      420
aaaacatatt taaatggtga tcatgtaacc catcctgact tcatgttgta tgacgctctt      480
```

gatgttgttt tatacatgga cccaatgtgc ctggatgcgt tcccaaaatt agtttgtttt	540
aaaaaacgta ttgaagctat cccacaaatt gataagtact tgaaatccag caagtatata	600
gcatggcctt tgcagggctg gcaagccacg tttggtgggtg gcgaccatcc tccaaaatcg	660
gatcagatca caagtttgta caaaaaagca ggctccgact atgacattcc aactacggag	720
aatttgtact tccaaggcga ctacaaggac gacgatgata agatgggtga acatggtttg	780
gagctcgcat ccatgattcc agccctgcgt gaactgggct ccgcaactcc agaggagtac	840
aacacgggtg tgcaaaaacc gcgtcagata ctgtgccagt tcatcgacag aatcctgacg	900
gatgtgaacg tgggtggctgt cgagctcgtc aaaaagaccg attctcaacc aacgtccgtc	960
atgctgttgg actttatcca acacatcatg aaatcctccc cgctgatgtt cgttaacgtt	1020
tctggatccc acgaggctaa aggcctcctgc atcgagttct caaactggat tatcaccaga	1080
ctgttgcgta ttgctgccac gcctagctgt cacttgctcc acaagaagat ctgcgaagta	1140
atatgctccc tgctgtttct gttcaagtcc aaatcacccg ctatatattg agttctgaca	1200
aaggaattgt tgcagctgtt tgaggacctg gtatacttgc ataggcgtaa cgtgatgggt	1260
catgccgtcg agtggcctgt cgtcatgtct cgcttcctgt ctcagctcga cgaacatatg	1320
ggttatctcc agtccgcacc actccagttg atgtccatgc aaaacctgga gttcatagaa	1380
gtgacgttgc tcatgggtgt gactagaatc attgctattg tgttcttccg ccgtcaagag	1440
ttgttgttgt ggcaaatcgg ctgctgtttg ctggagtatg gctcccaaaa gattaagagc	1500
ttggctatat cttttctgac agaactgttc cagctcggcg gtctgccggc ccagccggct	1560
tccacattct tctctcatt cctggaactg ctgaagcacc tegttagat ggacacggac	1620
caactcaagc tgtacgaaga gccctgtcc aaattgatta agacactgtt cccctttgag	1680
gcagaggcgt acaggaacat cgagcccgtat tatctgaaca tgctgctgga gaagctctgc	1740
gtgatgtttg aagatggagt actgatgcgc ctgaagtccg atctgctgaa ggctgctctg	1800
tgtcatctcc tgcaatactt cttgaaattc gttcctgccg gttacgagtc cgctttgcaa	1860
gtacgcaagg tgtacgtacg taatatctgc aaggctctgc tggacgtgct cggattgag	1920
gtagacgccg aatatctgtt gggccattg tacgctgcgc tgaaaatgga gtcaatggaa	1980
atcattgagg aaatccagtg ccagaccag caagaaaatc tgagctccaa ctccgacgga	2040
atttctccaa agaggcgccg cttgagcagc tccctgaacc ctccaagcg tgcaccaaag	2100
cagactgagg aaatcaagca cgtggacatg aaccaaaga gcatactgtg gtccgcattg	2160
aagcagaaaag ccgagtcttt gcagatttcc ctgcaatatt ccggcctgaa aaatcccgtat	2220
attgaaatgc tgcagggcat cggcgtagt ttgcaactga ccgctctgtg tactgtgcac	2280
tgctctcatc agaacatgaa ctgcaggaca ttcaaggact gccagcataa gtctaaaaag	2340
aagccctcag tcgtcatcac ttggatgtct ttggatttct ataccaagggt cctgaagtcc	2400
tgctgtagcc tgctggagtc agtgcaaaaag ttggatctgg aagccaccat cgataaagta	2460

gttaagattt acgacgccct catctacatg caagtcaact ccagcttcga ggaccatata	2520
ctcgaagatc tgtgcggtat gctgagcctc ccttggatct acagccactc cgatgacgga	2580
tgtctgaagc tcaccacttt tgccgcaaatt ttgttgaccc tgtcttgccg catatccgac	2640
tcataattcac ctcaagccca atcccgttgt gtattcctgc tcaccctgtt cccacgtcgt	2700
atTTTTctgg aatggagaac cgccgtatac aactgggctc tgcagtcctc ccacgaagtg	2760
ataagagcct catgtgtctc cggcttcttc atcttgctgc agcaacaaaa ctcttgtaat	2820
cgcgtcccca agatcctgat cgataaggtc aaggacgact ccgacattgt gaagaaagaa	2880
tttgccagca tcttgggcca gctggctgc aactccacg gtatgttcta cctcacttcc	2940
agcttgacag aacccttctc cgagcatgga cagtcgac tgtttgtag gaatctgaaa	3000
gcaacttcac agcacgaatg ctctcctcc cagctcaaag cctctgtctg caagcccttt	3060
ctgtttctgc tgaaaaagaa aatcccatca ccggttaaac tcgctttcat cgacaatctc	3120
caccacctgt gcaagcatct ggatttcagg gaggatgaga cagatgtgaa ggccgttctg	3180
ggtactctgc tcaacctgat ggaggacca gacaaggacg tgagagtggc ttctccggt	3240
aacattaagc atatcctgga aagcctcgat agcgaggacg gatttatcaa agaattgttc	3300
gtcctgcgca tgaaggaagc ttacacgcat gcgcagatct ctcgtaataa cgagctgaag	3360
gacacctga tattgacaac tggatgatac ggaagagctg ccaagggcga ttigtgccc	3420
ttcgcgctgc tgcatttget gcaactgctg ctgtctaagt ccgcttctgt ctctggcgct	3480
gcatacaccg aaattagggc gctggtggt gctaagtccg taaactcca gtctttcttc	3540
tcccagtaca aaaaacctat ttgccaatc ttggttgagt cctgcactc ctcccagatg	3600
accgctctgc ccaacacacc ctgtcagaac gcagatgttc gcaaacagga cgttgccac	3660
cagagggaga tggcactgaa tacactgtcc gagattgcta atgtgttcga ctttcccgat	3720
ctgaacaggt tctgactcg tactctccag gtactgctgc ctgacctgc cgctaaagcc	3780
tctccagctg cttcagccct gatccgtacc ctgggtaaac agctgaatgt caataggaga	3840
gaaatattga tcaacaactt caaatacatc tttcacacc tggatatgctc ctgctctaag	3900
gacgagctgg agcgtgctct gcattatctg aagaacgaaa ccgaaataga actgggttcc	3960
ttgctccgcc aagatttcca aggtctgcat aacgagctgc tgetcaggat cggcgagcat	4020
taccagcaag tgttcaatgg ttgtcaatt ttggcgctct tcgctcctc cgacgacca	4080
tatcagggcc ctagagacat catcagccca gaactgatgg ctgattatct gcaacctaa	4140
ttgctcgga tcttcgcatt tttcaacatg caactgttgt caagctcagt cggcattgaa	4200
gataaaaaga tggcgctcaa ctactgatg agcctcatga agctgatggg cccaaagcat	4260
gtctcctccg tgaggggttaa gatgatgacc actctgagga ctggcctgag gtttaaggac	4320
gatttccttg aactgtgctg ccgtgcctgg gatgttttcg tccgttgctt cgatcacgcc	4380
tgtctcgggt ccttgcctgc ccacgtcat gtggcactct tgccactgat tcacatacag	4440
cccaaggaaa cggccgcgat atttactac ctcatcatcg aaaaccgtga cgcggtccag	4500
gatttcctgc atgagatcta cttcctgccc gaccaccgga aactgaagaa gatcaaggcc	4560

gttctgcagg aatatcgtaa agaaacctcc gagtccaccg atctgcagac caccctgcag	4620
ttgtcaatga aggcaatcca acatgagaac gtcgacgtca gaatacacgc actgacctct	4680
ctgaaggaaa cactgtacaa gaaccaagag aagttgatca aatacgctac tgactcagag	4740
acagtagaac ccatcatctc acagctcgtg accgttctcc tcaagggttg ccaggacgct	4800
aactctcagg cgagattgct gtgtggcgag tgcttgggag aattgggcgc cattgacccc	4860
ggtcgcctgg acttcagcac aaccgagact caaggtaaag actttacctt cgtgaccgga	4920
gtcgaggatt cctccttcgc ttacggactg ctcatggaac tcactagagc ctacctggcc	4980
tatgctgaca actctcgcgc acaagattca gccgcttacg caatccaaga gctcctgtca	5040
atttacgact gccgtgagat ggaaacgaat ggtcccggtc accagctgtg gcgccgtttt	5100
ccagaacacg ttccgcgaaat cctggaaccc cacttgaaca ccagatacaa atccagccaa	5160
aagtctactg actgggtccg tgtgaagaag cctatttacc tgtccaaact gggcagcaat	5220
ttccgagagt ggtccgctag ctgggcgggc tacctgatca ctaaagtgcg ccacgatctc	5280
gcaagcaaaa tcttcacttg ctgctccatt atgatgaagc atgacttcaa ggtgacaatt	5340
tatctgtctc cacacatctt ggtatacgtc ctgctgggct gtaaccagga agaccagcag	5400
gaggtatacg ctgagataat ggcagttttg aagcacgacg atcagcacac cattaacaca	5460
caggacattg cgtctgacct gtgtcaactg tccactcaaa ccgttttctc catgttggac	5520
catttgaccc agtgggcaag gcacaagttc caagccctca aagcagagaa atgccctcac	5580
agcaagagca atcgcaacaa ggttgactcc atggtttcta cagttgatta tgaggactat	5640
caatcagtta cacgctttct ggatctgatt ccacaagaca ctctggctgt ggcacttttc	5700
cgtcttaagg cttacactag ggccgtgatg cacttcgaat cctttatcac cgagaaaaaa	5760
cagaacatcc aggagcactt gggtttcttc caaaagctgt acgccgccat gcacgagccg	5820
gacggcgctg cgggtgtttc cgcaattcgc aaagctgagc cctccctgaa ggaacagatt	5880
ctggagcacg agtcaactgg tctgtctcgc gatgccacgg cgtgttacga tcgcgcgatt	5940
cagttggagc cagaccaa at catccactat catggtgtag taaagtccat gctgggactg	6000
ggtcagctct ctacggttat cactcaggta aacggagtgc atgcgaaccg ctccgaatgg	6060
accgatgagc tcaatactta caggggtggag gcagcgtgga agctcagcca gtgggacttg	6120
gtcgaaaatt acctggctgc ggatggcaag tccacaacgt ggtccgtgcg cctcggccag	6180
ctgctgctgt cagctaaaaa gagggatatt acggctttct acgactctct gaaactcgtc	6240
cgcgccgaac aaattgttcc gctgagcgcc gcgtctttcg aacgcggaag ctaccagaga	6300
ggatatgagt acatcgcttc cctgcacatg ttgtgcgagc tggagcactc tatcaaacc	6360
ttgttccaac actccccggg tgattcatcc caagaggact ctctgaattg ggtcgtcgt	6420
ttggaaatga ccagaaactc ctaccgcgcg aaggaaacct ttctggccct caggcgtgct	6480
ctgctgtcac tcaacaaacg cccggactac aatgagatgg tcggagaaatg ttggctgcaa	6540

tcagctcgcg	tggcgcgtaa	agccgggtcat	catcaaaactg	cgtacaacgc	tctgctgaac	6600
gccggcgaat	cacgcttggc	agaactctac	gtagagcgcg	caaaatggct	gtgggtccaag	6660
ggtgatgtgc	accagggcgt	catcgctctg	cagaagggag	tggagctgtg	tttccccgag	6720
aacgagacac	caccggaagg	aaagaacatg	ctgatacatg	gaagggctat	gttgctggtg	6780
ggacgcttca	tggaggaaac	agcgaacttc	gagtccaatg	ctataatgaa	gaagtacaaa	6840
gatgttacag	cttgtctgcc	cgaatgggag	gacgggtcact	tctacttggc	gaagtactat	6900
gataaattga	tgcctatggg	aaccgacaac	aagatggaga	agcaagggtga	tctgatccgc	6960
tatatcgtgc	tgcatttcgg	tcgctcactg	caatacggaa	accagtttat	ctaccaatcc	7020
atgccacgta	tgttgacctt	gtggctggat	tacgggtacca	aagcttacga	gtgggaaaaa	7080
gcgggcagga	gcgacagagt	gcagatgaga	aatgacctgg	gtaaaatcaa	caaagtcata	7140
actgaacata	ccaactacct	cgcgccgtat	cagttttctga	ctgctttcag	ccaactcatc	7200
tcacgcctct	gtcacagcca	cgacgaggtt	ttcgtgggtcc	tgatggaaat	catcgcaaaa	7260
gtgttcctgg	cctatcctca	acaggccatg	tggatgatga	cggctgtgtc	caagtcttca	7320
taccccatgc	gcgttaaccg	ttgtaaggaa	atcctgaaca	aggctatcca	catgaagaaa	7380
agcctggaga	agtttgctcg	tgacgctacg	agactgaccg	acaagttgct	ggaattgtgc	7440
aacaagcctg	tggatggaag	ctccagcact	ctgtctatga	gcacgcactt	caagatgctg	7500
aagaagctgg	tagaagaggc	cacgttttcc	gaaatcctga	tacccttgca	gtccgtgatg	7560
atccctacct	tgccttccat	cctgggaacc	cacgctaacc	acgcctctca	tgaacccttc	7620
cccggacact	gggcctatat	cgctggattt	gacgatatgg	tcgaaattct	ggcatccctg	7680
cagaagccca	aaaagatctc	actgaagggt	tccgacggta	agttctacat	aatgatgtgc	7740
aagcctaagg	atgacctcag	aaaggactgc	cgtctgatgg	agttcaactc	cctgattaac	7800
aatgtctca	gaaaggacgc	tgagagccgt	cgcagggagc	tgcacattcg	tacatacgca	7860
gtgatccctc	tgaacgatga	gtgtggcatc	atagagtggg	tcaataacac	tgcgggactc	7920
cgcccgattc	tgacaaaact	ctacaaagag	aagggtgtct	atatgacagg	taaagagtgtg	7980
cgccaatgta	tgtcccttaa	atccgctgcc	ctctccgaga	agttgaagggt	tttcagagaa	8040
ttctctctgc	caaggcacc	accaattttc	cacgaatgggt	ttctgcgcac	attccccgac	8100
cctacgtcct	ggtattcttc	ccgctccgcc	tactgtcgtt	caactgcagt	aatgagcatg	8160
gttggttaca	tctctgggtc	gggcgaccgc	cacggagaga	acatcctggt	cgactccctg	8220
accggcgagt	gcgtgcacgt	ggatttcaat	tgcttgttca	ataaggggtga	aactttcgaa	8280
gtacctgaaa	tagtgccttt	ccgcctgaca	cataacatgg	tcaatggcat	gggaccaatg	8340
ggcacggaag	gactgttcag	aagagcctgc	gaggtcacca	tgcgcctgat	gcgcgatcag	8400
cgcgagccgc	tgatgtcagt	actcaagacg	tttctgcatg	accctctcgt	ggagtgggtcc	8460
aagcccgtca	aaggccatag	caaagcgcct	ctgaacgaga	ctggagagggt	agtgaacgag	8520
aaggctaaaa	cgcacgtcct	cgatatagaa	cagaggctgc	aagggtgtgat	caagacaaga	8580
aatcgtgtca	cgggtctgcc	tctgtccatt	gaaggccacg	tccactacct	gatccaggag	8640
gccacagacg	aaaatctgct	ctgccaaatg	tacctgggat	ggacaccata	catgtaa	8697

<210> 2

<211> 2493

<212> ДНК

<213> синтетичний організм

5

<220>

<223> Кодон-оптимізована ATRIP, що включає STREP-маркер

<400> 2

atggccagct ggagccaccc tcagttcgaa aagagcgcgg gcctcgagac aagtttgtac	60
aaaaaagcag gctccgatta tgacattcca acgaccgaaa atctgtactt tcagggcatg	120
gctgggtacct ctgccccagg tagcaagagg agatcagaac ctctgcacc aaggccccgt	180
ccacctcccc gtactggaca tccacctctt aagcgcgcca gaggctttag cgctgccgcg	240
gcacctgata ctgatgacct ttttgggtgt cagggtgact ttacagcaga cgatctggag	300
gagctcgaca ctttggcgct ccaggcactg tcacaatgcc ccgcagccgc tcgcgacgtt	360
tcctccgacc acaaagtga cggtttgctc gacggaatgt ctaagaacct ctccggaaaa	420
aacagggaaa ccgtccctat caaagacaac ttcgagctgg aggtgttgca agcccagtac	480
aaagagctga aggagaagat gaaggtgatg gaggaagagg tcctgatcaa gaacggcgag	540
atcaagattc tgcgcgattc cctgcaccag acgaaaagcg tcctggaaga gcagaggcgt	600
tccccatttc tgctggagca ggaaaaaacg caggctctgt ccgacaagga gaaggagttc	660
agcaagaagc tgcaaagctt gcaaagcgaa ctccagttca aagatgctga aatgaatgaa	720
ctccgtacaa agctgcagac cagcgagaga gctaataagc tcgctgcacc gagtgtgtca	780
cacgtatccc cgcgcaagaa tccgagtgtg gttatcaagc ctgaagcctg ttctccacaa	840
ttcggcaaaa catccttccc gacaaaggag tccttctccg ccaacatgtc tctgcctcac	900
ccttgtcaga ccgagtcagg ctacaaaccg ctggctcggt gagaggatag taagccccac	960
tctctgcgcg gagattccat aaagcaggag gaagcccaga agtccttcgt cgattcttgg	1020
cgtcaaagga gcaataccca gggttctatc ctcatctaact tgctcctgaa gcaacctttg	1080
atccccggct ctccctctc cctgtgtcat ctgctgtcca gctcttccga gtccccagct	1140
ggcacaccgc tgcaacctcc cggcttcggc tccactctcg cgggcatgtc aggactgagg	1200
acgaccggca gctatgacgg ttctctctct ctctccgctt tgcgcgaaag gcagaacttg	1260
gcattcacgg gattgaacct gggtgctagg aacgagtgtc cacgtgacgg agatccagcc	1320
gaagggtggac gcagagcctt tcctttgtgc caactgcccc gtgctgttca cttcttgcca	1380
ctgggtgcagt tcttcatcgg tttgcaactg caagctctgc aggatctggc ggccgctaaa	1440
agatccgggtg ctccgggtga ctacccact catagctcat gcgtctcttc cgggtgtggaa	1500
acgaatccgg aggatagtgt atgcattctg gaggggttct cagttaccgc gctctccatt	1560
ctgcagcacc tgggtgtgcca ttcaggcgcc gttgtcagtc tcctgctgtc tggagtcgga	1620
gcggactcag ccgcgggtga gggtaaccgc tccctcgtcc atcgctgtc tgacggcgac	1680

10

```

atgaccagcg ctttgcgtgg agtcgcagat gaccaagggtc agcatccctt cttgaagatg 1740
ctgctgcattc tgttggcatt ttccctccgca gctactgggtc acctccaagc cagcgtgttg 1800
acccagtgtc tcaaagtgtt ggtcaaactg gcggagaaca caagttgcga cttcttgctt 1860
cgcttccaat gcgtgttcca agtactccct aagtgtttgt caccagaaac accgctgcca 1920
agtgtgtctc tggccgttga actgctgagt ctgctggctg accacgacca actggtctcc 1980
cagctgtgca gtcacagtga aggttgtctg ctgctcctgc tctacatgta catcacgtca 2040
cgtcccgacc gtgtggcctt ggagactcaa tggttgcagc tggaacagga ggtcgtgtgg 2100
ctcctggcga aactgggagt gcagagtcca ctgccaccag ttacaggaag caactgtcag 2160
tgcaacgtag aggtgggtgag agctctgaca gtcattgttg atcgccaatg gctcactgta 2220
cgcagggcag gcggtccacc ccgtaccgat caacagcgcc gcaccgtaag atgtctgcgc 2280
gacactgttc tgctgtgca tggactgagc caaaaggaca aactgttcat gatgcactgc 2340
gtggaagtgc tgcaccagtt cgaccaagtc atgcccggcg tatccatgct catacgtgga 2400
ctgcccgatg taactgactg cgaggaagct gccctggacg atctgtgtgc tgcggaaact 2460
gacgtcgaag atcctgaggt tgaatgcggc taa 2493

```

<210> 3

<211> 2898

<212> PRT

<213> синтетичний організм

<400> 3

```

Met Ala Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln
1      5      10      15
Pro Thr Arg Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His
20     25     30
Leu Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu
35     40     45
Leu Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val
50     55     60
Lys Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His
65     70     75     80
Asn Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu
85     90     95
Glu Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr
100    105    110
Ser Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro
115    120    125
Glu Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu
130    135    140
Asn Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu
145    150    155    160
Asp Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys
165    170    175
Leu Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys
180    185    190
Tyr Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln
195    200    205
Ala Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Gln Ile Thr
210    215    220
Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr Glu
225    230    235    240
Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Gly
245    250    255
Glu His Gly Leu Glu Leu Ala Ser Met Ile Pro Ala Leu Arg Glu Leu
260    265    270

```

Gly Ser Ala Thr Pro Glu Glu Tyr Asn Thr Val Val Gln Lys Pro Arg
 275 280 285
 Gln Ile Leu Cys Gln Phe Ile Asp Arg Ile Leu Thr Asp Val Asn Val
 290 295 300
 Val Ala Val Glu Leu Val Lys Lys Thr Asp Ser Gln Pro Thr Ser Val
 305 310 315 320
 Met Leu Leu Asp Phe Ile Gln His Ile Met Lys Ser Ser Pro Leu Met
 325 330 335
 Phe Val Asn Val Ser Gly Ser His Glu Ala Lys Gly Ser Cys Ile Glu
 340 345 350
 Phe Ser Asn Trp Ile Ile Thr Arg Leu Leu Arg Ile Ala Ala Thr Pro
 355 360 365
 Ser Cys His Leu Leu His Lys Lys Ile Cys Glu Val Ile Cys Ser Leu
 370 375 380
 Leu Phe Leu Phe Lys Ser Lys Ser Pro Ala Ile Phe Gly Val Leu Thr
 385 390 395 400
 Lys Glu Leu Leu Gln Leu Phe Glu Asp Leu Val Tyr Leu His Arg Arg
 405 410 415
 Asn Val Met Gly His Ala Val Glu Trp Pro Val Val Met Ser Arg Phe
 420 425 430
 Leu Ser Gln Leu Asp Glu His Met Gly Tyr Leu Gln Ser Ala Pro Leu
 435 440 445
 Gln Leu Met Ser Met Gln Asn Leu Glu Phe Ile Glu Val Thr Leu Leu
 450 455 460
 Met Val Leu Thr Arg Ile Ile Ala Ile Val Phe Phe Arg Arg Gln Glu
 465 470 475 480
 Leu Leu Leu Trp Gln Ile Gly Cys Val Leu Leu Glu Tyr Gly Ser Pro
 485 490 495
 Lys Ile Lys Ser Leu Ala Ile Ser Phe Leu Thr Glu Leu Phe Gln Leu
 500 505 510
 Gly Gly Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser Thr Phe Phe Ser Ser Phe Leu
 515 520 525
 Glu Leu Leu Lys His Leu Val Glu Met Asp Thr Asp Gln Leu Lys Leu
 530 535 540
 Tyr Glu Glu Pro Leu Ser Lys Leu Ile Lys Thr Leu Phe Pro Phe Glu
 545 550 555 560
 Ala Glu Ala Tyr Arg Asn Ile Glu Pro Val Tyr Leu Asn Met Leu Leu
 565 570 575
 Glu Lys Leu Cys Val Met Phe Glu Asp Gly Val Leu Met Arg Leu Lys
 580 585 590
 Ser Asp Leu Leu Lys Ala Ala Leu Cys His Leu Leu Gln Tyr Phe Leu
 595 600 605
 Lys Phe Val Pro Ala Gly Tyr Glu Ser Ala Leu Gln Val Arg Lys Val
 610 615 620
 Tyr Val Arg Asn Ile Cys Lys Ala Leu Leu Asp Val Leu Gly Ile Glu
 625 630 635 640
 Val Asp Ala Glu Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Tyr Ala Ala Leu Lys Met
 645 650 655
 Glu Ser Met Glu Ile Ile Glu Glu Ile Gln Cys Gln Thr Gln Gln Glu
 660 665 670
 Asn Leu Ser Ser Asn Ser Asp Gly Ile Ser Pro Lys Arg Arg Arg Leu
 675 680 685
 Ser Ser Ser Leu Asn Pro Ser Lys Arg Ala Pro Lys Gln Thr Glu Glu
 690 695 700
 Ile Lys His Val Asp Met Asn Gln Lys Ser Ile Leu Trp Ser Ala Leu
 705 710 715 720
 Lys Gln Lys Ala Glu Ser Leu Gln Ile Ser Leu Glu Tyr Ser Gly Leu
 725 730 735
 Lys Asn Pro Val Ile Glu Met Leu Glu Gly Ile Ala Val Val Leu Gln
 740 745 750
 Leu Thr Ala Leu Cys Thr Val His Cys Ser His Gln Asn Met Asn Cys
 755 760 765
 Arg Thr Phe Lys Asp Cys Gln His Lys Ser Lys Lys Pro Ser Val
 770 775 780
 Val Ile Thr Trp Met Ser Leu Asp Phe Tyr Thr Lys Val Leu Lys Ser
 785 790 795 800

Cys Arg Ser Leu Leu Glu Ser Val Gln Lys Leu Asp Leu Glu Ala Thr
 Ile Asp Lys Val Val Lys Ile Tyr Asp Ala Leu Ile Tyr Met Gln Val
 Asn Ser Ser Phe Glu Asp His Ile Leu Glu Asp Leu Cys Gly Met Leu
 Ser Leu Pro Trp Ile Tyr Ser His Ser Asp Asp Gly Cys Leu Lys Leu
 Thr Thr Phe Ala Ala Asn Leu Leu Thr Leu Ser Cys Arg Ile Ser Asp
 Ser Tyr Ser Pro Gln Ala Gln Ser Arg Cys Val Phe Leu Leu Thr Leu
 Phe Pro Arg Arg Ile Phe Leu Glu Trp Arg Thr Ala Val Tyr Asn Trp
 Ala Leu Gln Ser Ser His Glu Val Ile Arg Ala Ser Cys Val Ser Gly
 Phe Phe Ile Leu Leu Gln Gln Gln Asn Ser Cys Asn Arg Val Pro Lys
 Ile Leu Ile Asp Lys Val Lys Asp Asp Ser Asp Ile Val Lys Lys Glu
 Phe Ala Ser Ile Leu Gly Gln Leu Val Cys Thr Leu His Gly Met Phe
 Tyr Leu Thr Ser Ser Leu Thr Glu Pro Phe Ser Glu His Gly His Val
 Asp Leu Phe Cys Arg Asn Leu Lys Ala Thr Ser Gln His Glu Cys Ser
 Ser Ser Gln Leu Lys Ala Ser Val Cys Lys Pro Phe Leu Phe Leu Leu
 Lys Lys Lys Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu Ala Phe Ile Asp Asn Leu
 His His Leu Cys Lys His Leu Asp Phe Arg Glu Asp Glu Thr Asp Val
 Lys Ala Val Leu Gly Thr Leu Leu Asn Leu Met Glu Asp Pro Asp Lys
 Asp Val Arg Val Ala Phe Ser Gly Asn Ile Lys His Ile Leu Glu Ser
 Leu Asp Ser Glu Asp Gly Phe Ile Lys Glu Leu Phe Val Leu Arg Met
 Lys Glu Ala Tyr Thr His Ala Gln Ile Ser Arg Asn Asn Glu Leu Lys
 Asp Thr Leu Ile Leu Thr Thr Gly Asp Ile Gly Arg Ala Ala Lys Gly
 Asp Leu Val Pro Phe Ala Leu Leu His Leu Leu His Cys Leu Leu Ser
 Lys Ser Ala Ser Val Ser Gly Ala Ala Tyr Thr Glu Ile Arg Ala Leu
 Val Ala Ala Lys Ser Val Lys Leu Gln Ser Phe Phe Ser Gln Tyr Lys
 Lys Pro Ile Cys Gln Phe Leu Val Glu Ser Leu His Ser Ser Gln Met
 Thr Ala Leu Pro Asn Thr Pro Cys Gln Asn Ala Asp Val Arg Lys Gln
 Asp Val Ala His Gln Arg Glu Met Ala Leu Asn Thr Leu Ser Glu Ile
 Ala Asn Val Phe Asp Phe Pro Asp Leu Asn Arg Phe Leu Thr Arg Thr
 Leu Gln Val Leu Leu Pro Asp Leu Ala Ala Lys Ala Ser Pro Ala Ala
 Ser Ala Leu Ile Arg Thr Leu Gly Lys Gln Leu Asn Val Asn Arg Arg
 Glu Ile Leu Ile Asn Asn Phe Lys Tyr Ile Phe Ser His Leu Val Cys
 Ser Cys Ser Lys Asp Glu Leu Glu Arg Ala Leu His Tyr Leu Lys Asn
 Glu Thr Glu Ile Glu Leu Gly Ser Leu Leu Arg Gln Asp Phe Gln Gly

Leu His Asn Glu Leu Leu Leu Arg Ile Gly Glu His Tyr Gln Gln Val
 1330 1335 1340
 Phe Asn Gly Leu Ser Ile Leu Ala Ser Phe Ala Ser Ser Asp Asp Pro
 1345 1350 1355 1360
 Tyr Gln Gly Pro Arg Asp Ile Ile Ser Pro Glu Leu Met Ala Asp Tyr
 1365 1370 1375
 Leu Gln Pro Lys Leu Leu Gly Ile Leu Ala Phe Phe Asn Met Gln Leu
 1380 1385 1390
 Leu Ser Ser Ser Val Gly Ile Glu Asp Lys Lys Met Ala Leu Asn Ser
 1395 1400 1405
 Leu Met Ser Leu Met Lys Leu Met Gly Pro Lys His Val Ser Ser Val
 1410 1415 1420
 Arg Val Lys Met Met Thr Thr Leu Arg Thr Gly Leu Arg Phe Lys Asp
 1425 1430 1435 1440
 Asp Phe Pro Glu Leu Cys Cys Arg Ala Trp Asp Cys Phe Val Arg Cys
 1445 1450 1455
 Leu Asp His Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala
 1460 1465 1470
 Leu Leu Pro Leu Ile His Ile Gln Pro Lys Glu Thr Ala Ala Ile Phe
 1475 1480 1485
 His Tyr Leu Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala Val Gln Asp Phe Leu His
 1490 1495 1500
 Glu Ile Tyr Phe Leu Pro Asp His Pro Glu Leu Lys Lys Ile Lys Ala
 1505 1510 1515 1520
 Val Leu Gln Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser Glu Ser Thr Asp Leu Gln
 1525 1530 1535
 Thr Thr Leu Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile Gln His Glu Asn Val Asp
 1540 1545 1550
 Val Arg Ile His Ala Leu Thr Ser Leu Lys Glu Thr Leu Tyr Lys Asn
 1555 1560 1565
 Gln Glu Lys Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asp Ser Glu Thr Val Glu Pro
 1570 1575 1580
 Ile Ile Ser Gln Leu Val Thr Val Leu Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala
 1585 1590 1595 1600
 Asn Ser Gln Ala Arg Leu Leu Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly
 1605 1610 1615
 Ala Ile Asp Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly
 1620 1625 1630
 Lys Asp Phe Thr Phe Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr
 1635 1640 1645
 Gly Leu Leu Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn
 1650 1655 1660
 Ser Arg Ala Gln Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser
 1665 1670 1675 1680
 Ile Tyr Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His Gln Leu
 1685 1690 1695
 Trp Arg Arg Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro His Leu
 1700 1705 1710
 Asn Thr Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser Gly Val
 1715 1720 1725
 Lys Lys Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala Glu Trp
 1730 1735 1740
 Ser Ala Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His Asp Leu
 1745 1750 1755 1760
 Ala Ser Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His Asp Phe
 1765 1770 1775
 Lys Val Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu
 1780 1785 1790
 Gly Cys Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala
 1795 1800 1805
 Val Leu Lys His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala
 1810 1815 1820
 Ser Asp Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp
 1825 1830 1835 1840
 His Leu Thr Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu
 1845 1850 1855
 Lys Cys Pro His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val
 1860 1865 1870

Ser Thr Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp
 1875 1880 1885
 Leu Ile Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala
 1890 1895 1900
 Tyr Thr Arg Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys
 1905 1910 1915 1920
 Gln Asn Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala
 1925 1930 1935
 Met His Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala
 1940 1945 1950
 Glu Pro Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu Gly Leu
 1955 1960 1965
 Leu Arg Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro
 1970 1975 1980
 Asp Gln Ile Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met Leu Gly Leu
 1985 1990 1995 2000
 Gly Gln Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly Val His Ala Asn
 2005 2010 2015
 Arg Ser Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala
 2020 2025 2030
 Trp Lys Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp
 2035 2040 2045
 Gly Lys Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu Ser
 2050 2055 2060
 Ala Lys Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val
 2065 2070 2075 2080
 Arg Ala Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly
 2085 2090 2095
 Ser Tyr Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met Leu Cys
 2100 2105 2110
 Glu Leu Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro Gly Asp
 2115 2120 2125
 Ser Ser Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu Met Thr
 2130 2135 2140
 Gln Asn Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg Arg Ala
 2145 2150 2155 2160
 Leu Leu Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val Gly Glu
 2165 2170 2175
 Cys Trp Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His His Gln
 2180 2185 2190
 Thr Ala Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser Arg Leu Ala Glu
 2195 2200 2205
 Leu Tyr Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser Lys Gly Asp Val His
 2210 2215 2220
 Gln Ala Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly Val Glu Leu Cys Phe Pro Glu
 2225 2230 2235 2240
 Asn Glu Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met Leu Ile His Gly Arg Ala
 2245 2250 2255
 Met Leu Leu Val Gly Arg Phe Met Glu Glu Thr Ala Asn Phe Glu Ser
 2260 2265 2270
 Asn Ala Ile Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val Thr Ala Cys Leu Pro Glu
 2275 2280 2285
 Trp Glu Asp Gly His Phe Tyr Leu Ala Lys Tyr Tyr Asp Lys Leu Met
 2290 2295 2300
 Pro Met Val Thr Asp Asn Lys Met Glu Lys Gln Gly Asp Leu Ile Arg
 2305 2310 2315 2320
 Tyr Ile Val Leu His Phe Gly Arg Ser Leu Gln Tyr Gly Asn Gln Phe
 2325 2330 2335
 Ile Tyr Gln Ser Met Pro Arg Met Leu Thr Leu Trp Leu Asp Tyr Gly
 2340 2345 2350
 Thr Lys Ala Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln
 2355 2360 2365
 Met Arg Asn Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile Thr Glu His Thr
 2370 2375 2380
 Asn Tyr Leu Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile
 2385 2390 2395 2400
 Ser Arg Ile Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val Val Leu Met Glu
 2405 2410 2415

Ile Ile Ala Lys Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln Ala Met Trp Met
 2420 2425 2430
 Met Thr Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg Val Asn Arg Cys
 2435 2440 2445
 Lys Glu Ile Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys Ser Leu Glu Lys
 2450 2455 2460
 Phe Val Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu Leu Glu Leu Cys
 2465 2470 2475 2480
 Asn Lys Pro Val Asp Gly Ser Ser Ser Thr Leu Ser Met Ser Thr His
 2485 2490 2495
 Phe Lys Met Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu Ala Thr Phe Ser Glu Ile
 2500 2505 2510
 Leu Ile Pro Leu Gln Ser Val Met Ile Pro Thr Leu Pro Ser Ile Leu
 2515 2520 2525
 Gly Thr His Ala Asn His Ala Ser His Glu Pro Phe Pro Gly His Trp
 2530 2535 2540
 Ala Tyr Ile Ala Gly Phe Asp Asp Met Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu
 2545 2550 2555 2560
 Gln Lys Pro Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe Tyr
 2565 2570 2575
 Ile Met Met Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg Leu
 2580 2585 2590
 Met Glu Phe Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala Glu
 2595 2600 2605
 Ser Arg Arg Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu
 2610 2615 2620
 Asn Asp Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly Leu
 2625 2630 2635 2640
 Arg Pro Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met Thr
 2645 2650 2655
 Gly Lys Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala Ala Leu Ser
 2660 2665 2670
 Glu Lys Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro Arg His Pro Pro
 2675 2680 2685
 Ile Phe His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp Pro Thr Ser Trp
 2690 2695 2700
 Tyr Ser Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala Val Met Ser Met
 2705 2710 2715 2720
 Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly Glu Asn Ile Leu
 2725 2730 2735
 Phe Asp Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp Phe Asn Cys Leu
 2740 2745 2750
 Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg
 2755 2760 2765
 Leu Thr His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly
 2770 2775 2780
 Leu Phe Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg Asp Gln
 2785 2790 2795 2800
 Arg Glu Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp Pro Leu
 2805 2810 2815
 Val Glu Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro Leu Asn
 2820 2825 2830
 Glu Thr Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val Leu Asp
 2835 2840 2845
 Ile Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr
 2850 2855 2860
 Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile Gln Glu
 2865 2870 2875 2880
 Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro
 2885 2890 2895
 Tyr Met

5

<210> 4

<211> 830

<212> PRT

<213> синтетичний організм

<400> 4

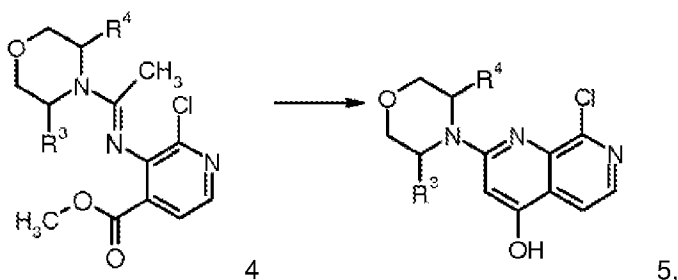
Met Ala Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys Ser Ala Gly Leu Glu
 1 5 10 15
 Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr
 20 25 30
 Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Met Ala Gly Thr Ser Ala Pro Gly Ser
 35 40 45
 Lys Arg Arg Ser Glu Pro Pro Ala Pro Arg Pro Gly Pro Pro Pro Gly
 50 55 60
 Thr Gly His Pro Pro Ser Lys Arg Ala Arg Gly Phe Ser Ala Ala Ala
 65 70 75 80
 Ala Pro Asp Pro Asp Asp Pro Phe Gly Ala His Gly Asp Phe Thr Ala
 85 90 95
 Asp Asp Leu Glu Glu Leu Asp Thr Leu Ala Ser Gln Ala Leu Ser Gln
 100 105 110
 Cys Pro Ala Ala Arg Asp Val Ser Ser Asp His Lys Val His Arg
 115 120 125
 Leu Leu Asp Gly Met Ser Lys Asn Pro Ser Gly Lys Asn Arg Glu Thr
 130 135 140
 Val Pro Ile Lys Asp Asn Phe Glu Leu Glu Val Leu Gln Ala Gln Tyr
 145 150 155 160
 Lys Glu Leu Lys Glu Lys Met Lys Val Met Glu Glu Glu Val Leu Ile
 165 170 175
 Lys Asn Gly Glu Ile Lys Ile Leu Arg Asp Ser Leu His Gln Thr Glu
 180 185 190
 Ser Val Leu Glu Glu Gln Arg Arg Ser His Phe Leu Leu Glu Gln Glu
 195 200 205
 Lys Thr Gln Ala Leu Ser Asp Lys Glu Lys Glu Phe Ser Lys Lys Leu
 210 215 220
 Gln Ser Leu Gln Ser Glu Leu Gln Phe Lys Asp Ala Glu Met Asn Glu
 225 230 235 240
 Leu Arg Thr Lys Leu Gln Thr Ser Glu Arg Ala Asn Lys Leu Ala Ala
 245 250 255
 Pro Ser Val Ser His Val Ser Pro Arg Lys Asn Pro Ser Val Val Ile
 260 265 270
 Lys Pro Glu Ala Cys Ser Pro Gln Phe Gly Lys Thr Ser Phe Pro Thr
 275 280 285
 Lys Glu Ser Phe Ser Ala Asn Met Ser Leu Pro His Pro Cys Gln Thr
 290 295 300
 Glu Ser Gly Tyr Lys Pro Leu Val Gly Arg Glu Asp Ser Lys Pro His
 305 310 315 320
 Ser Leu Arg Gly Asp Ser Ile Lys Gln Glu Glu Ala Gln Lys Ser Phe
 325 330 335
 Val Asp Ser Trp Arg Gln Arg Ser Asn Thr Gln Gly Ser Ile Leu Ile
 340 345 350
 Asn Leu Leu Leu Lys Gln Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser Leu Ser Leu
 355 360 365
 Cys His Leu Leu Ser Ser Ser Ser Glu Ser Pro Ala Gly Thr Pro Leu
 370 375 380
 Gln Pro Pro Gly Phe Gly Ser Thr Leu Ala Gly Met Ser Gly Leu Arg
 385 390 395 400
 Thr Thr Gly Ser Tyr Asp Gly Ser Phe Ser Leu Ser Ala Leu Arg Glu
 405 410 415
 Ala Gln Asn Leu Ala Phe Thr Gly Leu Asn Leu Val Ala Arg Asn Glu
 420 425 430
 Cys Ser Arg Asp Gly Asp Pro Ala Glu Gly Gly Arg Arg Ala Phe Pro
 435 440 445
 Leu Cys Gln Leu Pro Gly Ala Val His Phe Leu Pro Leu Val Gln Phe
 450 455 460
 Phe Ile Gly Leu His Cys Gln Ala Leu Gln Asp Leu Ala Ala Ala Lys
 465 470 475 480
 Arg Ser Gly Ala Pro Gly Asp Ser Pro Thr His Ser Ser Cys Val Ser
 485 490 495
 Ser Gly Val Glu Thr Asn Pro Glu Asp Ser Val Cys Ile Leu Glu Gly
 500 505 510
 Phe Ser Val Thr Ala Leu Ser Ile Leu Gln His Leu Val Cys His Ser
 515 520 525

Gly Ala Val Val Ser Leu Leu Leu Ser Gly Val Gly Ala Asp Ser Ala
 530 535 540
 Ala Gly Glu Gly Asn Arg Ser Leu Val His Arg Leu Ser Asp Gly Asp
 545 550 555
 Met Thr Ser Ala Leu Arg Gly Val Ala Asp Asp Gln Gly Gln His Pro
 565 570 575
 Leu Leu Lys Met Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Ser Ala Ala Thr
 580 585 590
 Gly His Leu Gln Ala Ser Val Leu Thr Gln Cys Leu Lys Val Leu Val
 595 600 605
 Lys Leu Ala Glu Asn Thr Ser Cys Asp Phe Leu Pro Arg Phe Gln Cys
 610 615 620
 Val Phe Gln Val Leu Pro Lys Cys Leu Ser Pro Glu Thr Pro Leu Pro
 625 630 635 640
 Ser Val Leu Leu Ala Val Glu Leu Leu Ser Leu Leu Ala Asp His Asp
 645 650 655
 Gln Leu Ala Pro Gln Leu Cys Ser His Ser Glu Gly Cys Leu Leu Leu
 660 665 670
 Leu Leu Tyr Met Tyr Ile Thr Ser Arg Pro Asp Arg Val Ala Leu Glu
 675 680 685
 Thr Gln Trp Leu Gln Leu Glu Gln Glu Val Val Trp Leu Leu Ala Lys
 690 695 700
 Leu Gly Val Gln Ser Pro Leu Pro Pro Val Thr Gly Ser Asn Cys Gln
 705 710 715 720
 Cys Asn Val Glu Val Val Arg Ala Leu Thr Val Met Leu His Arg Gln
 725 730 735
 Trp Leu Thr Val Arg Arg Ala Gly Gly Pro Pro Arg Thr Asp Gln Gln
 740 745 750
 Arg Arg Thr Val Arg Cys Leu Arg Asp Thr Val Leu Leu His Gly
 755 760 765
 Leu Ser Gln Lys Asp Lys Leu Phe Met Met His Cys Val Glu Val Leu
 770 775 780
 His Gln Phe Asp Gln Val Met Pro Gly Val Ser Met Leu Ile Arg Gly
 785 790 795 800
 Leu Pro Asp Val Thr Asp Cys Glu Glu Ala Leu Asp Asp Leu Cys
 805 810 815
 Ala Ala Glu Thr Asp Val Glu Asp Pro Glu Val Glu Cys Gly
 820 825 830

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання проміжної сполуки загальної формули 5:



10

який **відрізняється** тим, що сполуку загальної формули 4, в якій R³ і R⁴ являють собою, незалежно один від одного, водень або метил, піддають реакції в органічному розчиннику при температурі між -20 °C і температурою кипіння розчинника, переважно між -5 і 30 °C, з використанням сильної основи з одержанням сполуки загальної формули 5.

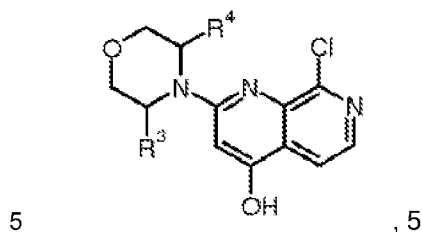
15

2. Спосіб за п. 1, де сильна основа являє собою біс(триметилсиліл)амід літію (LiHMDS), біс(триметилсиліл)амід калію (KHMDS), біс(триметилсиліл)амід натрію (NaHMDS) або діізопропіламід літію (LDA).

3. Спосіб за п. 1 або 2, де органічний розчинник являє собою апротонний органічний розчинник.

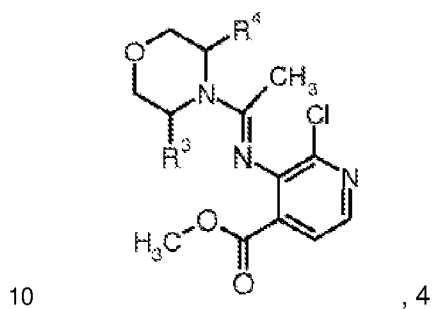
4. Спосіб за п. 3, де органічний розчинник являє собою тетрагідрофуран або N, N-диметилформамід.

5. Проміжна сполука загальної формули 5:



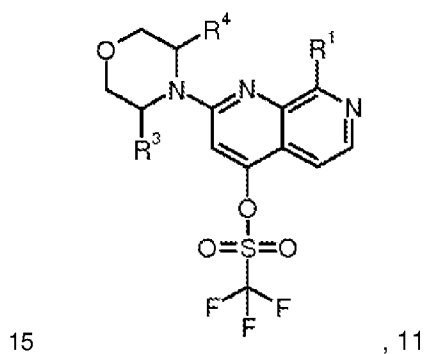
в якій R³ і R⁴ являють собою, незалежно один від одного, водень або метил.

6. Проміжна сполука загальної формули 4:

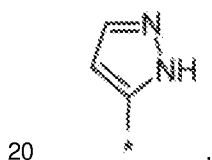


в якій R³ і R⁴ являють собою, незалежно один від одного, водень або метил.

7. Проміжна сполука загальної формули 11:



в якій
R¹ являє собою



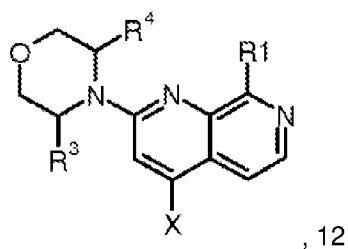
де * вказує точку приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R³ являє собою водень; і

R⁴ являє собою водень або метил.

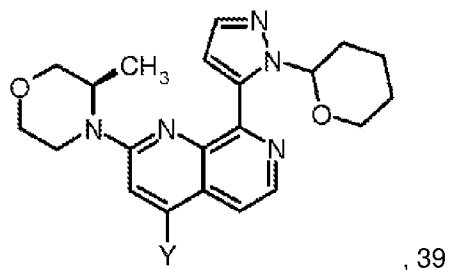
8. Проміжна сполука загальної формули 12:

25



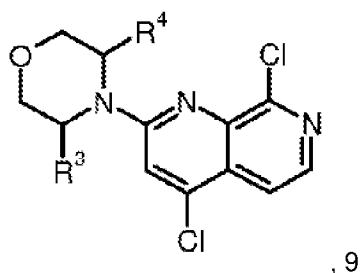
в якій R¹, R³ і R⁴ є такими, як визначено у пункті 7 для проміжної сполуки загальної формули 11, і в якій X являє собою хлор, бром або йод.

5 9. Проміжна сполука загальної формули 39:



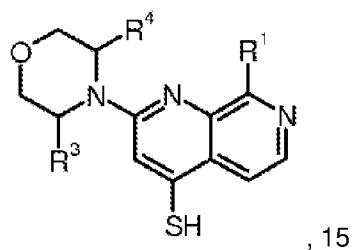
в якій Y являє собою OH, -O-SO₂-CF₃, Cl, Br, I, SH або -SO₂Cl.

10 10. Проміжна сполука загальної формули 9:



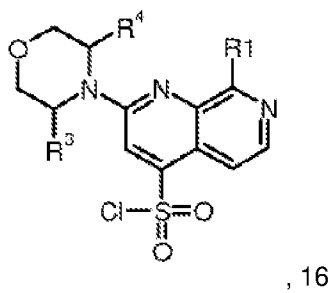
в якій R³ і R⁴ являють собою, незалежно один від одного, водень або метил.

15 11. Проміжна сполука загальної формули 15:



в якій R¹, R³ і R⁴ є такими, як визначено у пункті 7 для проміжної сполуки загальної формули 11.

20 12. Проміжна сполука загальної формули 16:



в якій R¹, R³ і R⁴ є такими, як визначено у пункті 7 для проміжної сполуки загальної формули 11.