



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87929 (13) C2

(51) МПК (2009)
A61K 31/397

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІНГІБІТОРИ АКТИВНОСТІ Akt

1

2

(21) а200800331

(22) 07.06.2006

(24) 25.08.2009

(86) PCT/US2006/022079, 07.06.2006

(31) 60/689,726

(32) 10.06.2005

(33) US

(31) 60/734,188

(32) 07.11.2005

(33) US

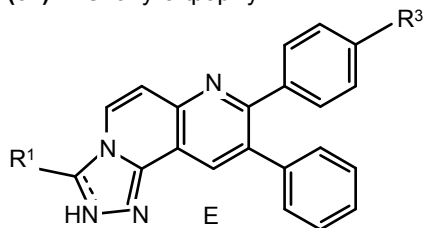
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) АРМСТРОНГ ДОННА ДЖ., US, ХУ ЕССА Х., US, КЕЛЛІ МАЙКЛ ДЖ., III, US, ЛЕЙТОН МАРК Е., US, ЛІ ІВЕЙ, US, ЛЯН ЦЗЮНЬ, US, РОДЗІНАК КЕ-ВІН ДЖ., US, РОССІ МАЙКЛ А., US, САНДЕРСОН ФІЛІП Е., US, ВАН ЦЯЯБІН, US

(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК., US

(56) US 20030199511 A1

(57) 1. Сполука формули E:



в якій:

a дорівнює 0 або 1; b дорівнює 0 або 1; m дорівнює 0, 1 або 2;

пунктирна лінія являє собою необов'язково подвійний зв'язок;

R¹ вибраний з H, оксогрупи, (C≡)O_b(C₁-C₁₀)алкілу, O(C=)O_b-арилу, O(C=)O_b(C₂-C₁₀)алкенілу, (C≡)O_b(C₂-C₁₀)алкінілу, CO₂H, галогену, OH, O_b(C₁-C₆)перфторалкілу, (C=O)_aNR⁷R⁸, CN, (C=O)_aO_b(C₃-C₈)циклоалкілу, S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-(C₁-C₁₀)алкілу і (C=O)_aO_b-гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R⁶; R³ вибраний з H, оксогрупи, (C≡)O_b(C₁-C₁₀)алкілу, O(C=)O_b-арилу, (C=O)_aO_b(C₂-C₁₀)алкенілу, (C≡)O_b(C₂-C₁₀)алкінілу, CO₂H, галогену, OH, O_b(C₁-C₆)перфторалкілу, (C=O)_aNR⁷R⁸, CN, (C=O)_aO_b(C₃-C₈)циклоалкілу, S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-(C₁-C₁₀)алкілу, (C₁-C₆)алкілгетероциклілу й

(C=O)_aO_b-гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R⁶;

R⁶ означає (C≡)O_bC₁-C₁₀-алкіл, (C≡)O_b-арил, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, O(C=)O_b-гетероцикліл, CO₂H, галоген, CN, OH, O_bC₁-C₆-перфторалкіл, O_a(C=O)_bNR⁷R⁸, оксогрупу, CHO, (N=O)R⁷R⁸, S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-(C₁-C₁₀)алкіл або (C≡)O_bC₃-C₈-циклоалкіл, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, гетероцикліл і циклоалкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^{6a};

R^{6a} вибраний з (C≡)O_b(C₁-C₁₀)алкілу, O_a(C₁-C₃)перфторалкілу, (C₀-C₆)алкілен-S(O)_mR^a, SH, оксогрупи, OH, галогену, CN, (C₂-C₁₀)алкенілу, (C₂-C₁₀)алкінілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₀-C₆)алкіленарилу, (C₀-C₆)алкіленгетероциклілу, (C₀-C₆)алкілен-N(R^b)₂, C(O)R^a, (C₀-C₆)алкілен-CO₂R^a, C(O)H і (C₀-C₆)алкілен-CO₂H, при цьому вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил і гетероцикліл необов'язково має до трьох замісників, вибраних з R^b, OH, (C₁-C₆)алкоксигрупи, галогену, CO₂H, CN, O_a(C=O)_b(C₁-C₆)алкілу, оксогрупи й N(R^b)₂;

R⁷ і R⁸ незалежно вибрані з H, (C≡)O_b(C₁-C₁₀)алкілу, (C=O)_aO_b(C₃-C₈)циклоалкілу, (C≡)O_b-арилу, (C≡)O_b-гетероциклілу, (C₂-C₁₀)алкенілу, (C₂-C₁₀)алкінілу, SH, SO₂R^a і (C=O)_aNR^b₂, при цьому вказаний алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикліл, алкеніл і алкініл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^{6a}, або R⁷ і R⁸, разом узяті з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероцикл із 3-7 членами в кожному циклі й необов'язково такий, що містить крім атома азоту один або два додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S, при цьому вказаний моноциклічний або біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{6a};

R^a означає (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, арил або гетероцикліл;

і R^b незалежно означає H, (C₁-C₆)алкіл, арил, гетероцикліл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C≡)O_b(C₁-C₆)алкіл або S(O)_mR^a;

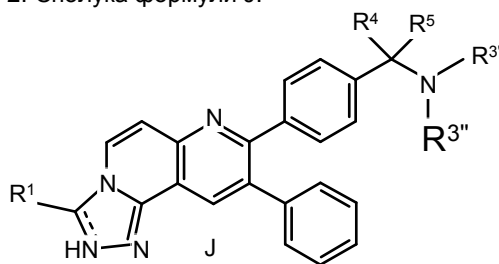
або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер або стереоізомер.

(13) C2

(11) 87929

(19) UA

2. Сполука формули J:



в якій:

a дорівнює 0 або 1; b дорівнює 0 або 1; m дорівнює 0, 1 або 2;

пунктирна лінія являє собою необов'язково подвійний зв'язок;

R¹ вибраний з CF₃, H, оксогрупи, (C≡)O_b(C₁-C₁₀)алкілу, O(C=)O_b-арилу, O(C=)O_b(C₂-C₁₀)алкенілу, (C≡)O_b(C₂-C₁₀)алкінілу, CO₂H, галогену, OH, O_b(C₁-C₆)перфторалкілу, (C=O)_aNR⁷R⁸, CN, (C=O)_aO_b(C₃-C₈)циклоалкілу, S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-(C₁-C₁₀)алкілу й (C=O)_aO_b-гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним-шістьма замісниками, вибраними з R⁶;

R³ і R^{3''} незалежно вибрані з CF₃, H, оксогрупи, (C=O)_aO_b(C₁-C₁₀)алкілу, O(C=)O_b-арилу, (C=O)_aO_b(C₂-C₁₀)алкенілу, O(C=)O_b(C₂-C₁₀)алкінілу, CO₂H, галогену, OH, O_b(C₁-C₆)перфторалкілу, (C=O)_aNR⁷R⁸, CN, (C=O)_aO_b(C₃-C₈)циклоалкілу, S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-(C₁-C₁₀)алкілу, (C₁-C₆)алкілгетероциклілу й (C≡)O_b-гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним-п'ятьма замісниками, вибраними з R⁶; або

R³ і R^{3''} разом узяті з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати піперидин або піролідин, які необов'язково можуть бути заміщені одним-п'ятьма замісниками, вибраними з R⁶;

R⁴ і R⁵ незалежно означають H, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкініл, при цьому вказаний алкіл необов'язково має до трьох замісників, вибраних з: OH і галогену; і де R⁴ і R⁵ разом узяті можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалкіл, при цьому вказаний циклоалкіл необов'язково має до трьох замісників, вибраних з R⁶;

R⁶ означає CF₃, (C≡)O_bC₁-C₁₀-алкіл, (C≡)O_b-арил, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, (O≡)O_b-гетероцикліл, CO₂H, галоген, CN, OH, O_bC₁-C₆-перфторалкіл, O_a(C=O)_bNR⁷R⁸, оксогрупу, CHO, (N=O)R⁷R⁸, S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-(C₁-C₁₀)алкіл або (C≡)O_bC₃-C₈-циклоалкіл, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, гетероцикліл і циклоалкіл необов'язково заміщені одним-п'ятьма замісниками, вибраними з R^{6a};

R^{6a} вибраний з CF₃, (C=O)_aO_b(C₁-C₁₀)алкілу, O_a(C₁-C₃)перфторалкілу, (C₀-C₆)алкілен-S(O)_mR^a, SH, оксогрупи, OH, галогену, CN, (C₂-C₁₀)алкенілу, (C₂-C₁₀)алкінілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₀-C₆)алкіленарилу, (C₀-C₆)алкіленгетероциклілу, (C₀-C₆)алкілен-N(R^b)₂, (C=O)_aNR^b, C(O)R^a, (C₀-C₆)алкілен-CO₂R^a, C(O)H і (C₀-C₆)алкілен-CO₂H, при цьому вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил і гетероцикліл необов'язково має до

трьох замісників, вибраних з R^b, OH, (C₁-C₆)алкоксигрупи, галогену, CO₂H, CN, O_a(C=O)_b(C₁-C₆)алкілу, оксогрупи й N(R^b)₂;

R⁷ і R⁸ незалежно вибрані з CF₃, H, (C=O)_aO_b(C₁-C₁₀)алкілу, (C=O)_aO_b(C₃-C₈)циклоалкілу, (C=O)_aO_b-арилу, (C≡)O_b-гетероциклілу, (C₂-C₁₀)алкенілу, (C₂-C₁₀)алкінілу, SH, SO₂R^a і (C=O)_aNR^b, при цьому вказаний алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикліл, алкеніл і алкініл необов'язково заміщені одним-п'ятьма замісниками, вибраними з R^{6a}; або

R⁷ і R⁸ разом узяті з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероцикл із 3-7 членами в кожному циклі й необов'язково такий, що містить крім атома азоту один або два додаткових гетероатоми, вибраних з N, O і S, при цьому вказаний моноциклічний або біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений одним-шістьма замісниками, вибраними з R^{6a};

R^a означає (C₁-C₆)алкіл, NR^b, (C₃-C₆)циклоалкіл, арил або гетероцикліл; і

R^b незалежно означає H, (C₁-C₆)алкіл, NH₂, арил, гетероцикліл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (O=)O_b(C₁-C₆)алкіл або S(O)_mR^a;

або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер або стереоізомер.

3. Сполука, яка вибрана з:

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-аміну;

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-олу;

9-феніл-8-(4-{[4-(4-піридин-2-іл-1H-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-аміну;

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-тіолу;

3-метил-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину;

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину;

3-(хлорметил)-9-феніл-8-(4-{[4-(4-піридин-2-іл-1H-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину;

3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину;

2-([9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил)аміно)етанолу;

8-(4-амінометилфеніл)-9-феніл-

[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,6]нафтиридин-3-олу;

1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;

4-(3-метил-9-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,6]нафтиридин-8-іл)бензиламіну;

9-феніл-3-піразолол[1,5-а]піримідин-3-іл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридину;
3-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридину;
3-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-іл]піридин-2-аміну;
4-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-іл]фенолу;
3-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-іл]фенолу;
2-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-іл]фенолу;
1-{4-[3-(5-оксо-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)-9-феніл][1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}піперидин-4-карбоксаміду;
1-[4-(3-імідазол[1,2-а]піридин-2-іл-9-феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}піперидин-4-карбоксаміду;
9-феніл-8-(4-{[4-(5-піразин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридину;
9-феніл-8-(4-{[4-(5-піримідин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)-3-(1Н-1,2,3-триазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридину;
3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піримідин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридину;
3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридину;
3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піразин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридину;
N-[2-(4-метил-1Н-імідазол-2-іл)етил]-N-{4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл][1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}аміну;
N¹-(2-гідроксифеніл)-N³-{4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл][1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}-бета-аланінаміду;
1-{4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл][1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}піперидин-4-карбоксаміду;
5-[[4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл][1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]аміно)метил]піридин-2-олу;
N¹,N¹,2,2-тетраметил-N³-{4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл][1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}пропан-1,3-діаміну;

3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну;
 2-фтор-3-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну;
 2,2-дифтор-3-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну;
 2,3-дигідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну;
 4-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]циклогексанаміну;
 4-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну;
 3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну;
 3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну;
 3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-a]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну;
 3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(9-феніл-3-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну;
 трет-бутил[8-(4-{[(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]метил}феніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл)метил]карбамату;
 N-[4-{3-(амінометил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-3-гідрокси-2,2-диметилпропан-1-аміну;
 [9-феніл-8-(4-{[4-(5-піразин-2-іл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанолу;
 N³-[4-{3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-N¹-(2-гідроксифеніл)-бета-аланінамідю;
 (8-{4-[(циклогексиламіно)метил]феніл}-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл)метанолу;
 N³-[4-{3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-N¹-(4-гідроксифеніл)-бета-аланінамідю;
 [9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-3-іл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанолу;
 1-{4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]піперидин-4-карбоксамідю;
 {8-[4-(1-аміноциклопропіл)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанолу;
 1-{4-(9-феніл-3-піридин-4-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;

1-{4-[3-(1-оксидопіридин-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;
 1-{4-(3,9-дифеніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 1-{4-[3-(4-фторфеніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;
 4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл)бензонітрилу;
 4-(9-феніл-3-піримідин-4-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензиламіну;
 1-{4-[3-(1-оксидопіридин-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;
 5-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл]піридин-2-олу;
 1-{4-(9-феніл-3-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 4-(9-феніл-3-піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензиламіну;
 1-{4-(9-феніл-3-піридин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 1-{4-(9-феніл-3-піразин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(1,3-тіазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(1H-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;
 1-{4-[3-(3-метил-1H-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;
 1-{4-[3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;
 1-{4-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(1,2,5-тіадіазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(1,2,3-тіадіазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;
 1-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 {8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанаміну;
 {8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанолу;
 1-{4-[9-феніл-3-(2,2,2-трифторетил)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(1H-тетразол-1-іл)метил][1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну;

8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду;
 1-{4-[3-(1H-імідазол-1-ілметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-(4-{3-[(метилсульфоніл)метил]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл)метанаміну;
 {8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}ацетонітрилу;
 2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}етанолу;
 N-({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил)ацетаміду;
 4-[3-(2-метилімідазо[1,2-*a*]піридин-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну;
 1-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-*a*]піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 1-[4-(3-імідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензізоксазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-[4-(3-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 1-{4-[3-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-{4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 4-[3-(1-метил-5-феніл-1H-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну;
 1-{4-[9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотієн-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-{4-[3-(1-ізопропіл-1H-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(1,4,5,6-тетрагідроциклопента[с]піразол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-(4-{9-феніл-3-[(2S)-піролідін-2-іл][1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл)метанаміну;
 4-[3-(1-аміноетил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну;
 1-{4-[3-(1H-імідазол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-[4-(3-циклопропіл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;

1-{4-[3-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-{4-[3-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 4-[3-(1H-індол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну;
 1-{4-[3-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-{4-[3-(3-метил-2H-3лямбда⁵-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 4-[3-(6-хлорімідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну;
 1-{4-[3-(1H-бензімідазол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 4-[3-(5-циклопропіл-4H-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну;
 1-{4-[9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 4-[9-феніл-3-(3-феніл-1H-піразол-5-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну;
 1-(4-{9-феніл-3-[3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл][1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну);
 1-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 1-{4-[3-(1-бензил-1H-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 4-[9-феніл-3-(1-феніл-1H-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну;
 1-{4-[9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-2-бензотієн-1-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}пропан-2-аміну;
 1-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}етан-1,2-діолу;
 4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}імідазолідин-2-ону;
 (2R)-2-аміно-2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}етанолу;
 (2R)-2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}-2-(метиламіно)етанолу;

1-{4-[3-(5-етилізоксазол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 5-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-ону;
 6-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}-4,5-дигідропіридазин-3(2*H*)-ону;
 6-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}піридазин-3(2*H*)-ону;
 N-(4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}феніл)ацетаміду;
 1-{4-[3-(4-феноксифеніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-{4-[3-(1*H*-бензімідазол-5-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 (4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}феніл)метанолу;
 4-{3-(4-циклогексилфеніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл}бензиламіну;
 4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}-1,3-дигідро-2*H*-імідазол-2-ону;
 1-{4-[3-(4-метил-1*H*-імідазол-5-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 4-[9-феніл-3-(1-пропіл-1*H*-імідазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл}бензиламіну;
 1-{4-[3-(1-ізопропіл-1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-{4-[3-(1-бутил-1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-[4-(3-імідазо[1,2-*a*]піримідин-2-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 5-({4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил}аміно)метил)піридин-2-олу;
 1-(6-метоксипіридин-3-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]метанаміну;
 N-[(2-метоксипіримідин-5-іл)метил]-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміну;
 1-[4-(3-етил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 1-[4-(9-феніл-3-пропіл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну;
 N-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетаміду;
 4-({4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил}аміно)метил)фенолу;
 1-[9-феніл-8-(4-{4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-

іл)метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанаміну;
 9-феніл-3-(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-8-(4-{4-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл}метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину;
 1-{4-[3-(1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(3*H*-1лямбда⁴,3-тіазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(1*H*-піразол-3-іл)-2*H*-4лямбда⁵-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(1,3-тіазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 4-[9-феніл-3-(піролідин-1-іл)метил][1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл}бензиламіну;
 1-{4-[3-(азетидин-1-іл)метил]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 1-({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил)піперидин-4-карбоксаміду;
 1-{4-[3-(морфолін-4-іл)метил]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну;
 2-[(8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл)метил]аміно)етанолу;
 1-(4-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл)метанаміну;
 4-[9-феніл-3-(піперазин-1-іл)метил][1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл}бензиламіну;
 N-({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил)-N-метиламіну;
 N-({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил)-N,N-диметиламіну;
 [4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанолу;
 {4-[3-(1-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанолу;
 1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанолу;
 9-феніл-8-(4-{4-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл}метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину;
 3-метил-9-феніл-8-(4-{4-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл}метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину;
 9-феніл-8-(4-{4-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл}метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-олу;
 1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропанаміну;

1-{4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]циклопропанаміну;
 1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропанаміну;
 1-{4-[9-феніл-3-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]циклопропанаміну;
 1-[4-(9-феніл-3-піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропанаміну;
 1-{4-[3-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]циклопропанаміну;
 (1R)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанаміну;
 (1R)-1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанаміну;
 (1R)-1-[4-(9-феніл-3-(5-піридин-2-іл-1H-піразол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанаміну;
 (1R)-1-[4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]етанаміну;
 (1R)-1-[4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]етанаміну;
 (1R)-1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанаміну;
 (1R)-1-[4-(3-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанаміну;
 (1R)-1-[4-(9-феніл-3-піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанаміну;
 (1R)-1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-1-аміну;
 2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-2-аміну;
 2-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-2-аміну;
 3-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піридину;
 N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-5-піридин-4-іл-2-фурамідю;
 N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-5-піридин-3-іл-2-фурамідю;
 N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-5-піридин-3-іл-1H-пірол-3-карбоксамідю;
 2-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамідю;
 трет-бутил(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)карбамату;
 4-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)морфоліну;
 2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетанаміну;

4-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піридину;
 2,4-дигідрокси-6-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піримідину;
 2-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піридину;
 3-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піридину;
 N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-піразин-2-ілацетамідю;
 3-метил-9-феніл-8-[4-({[піридин-3-іламіно]карбоніл]аміно)метил]феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину;
 2-(2-гідроксифеніл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамідю;
 2-(3-гідроксифеніл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамідю;
 2-(4-гідроксифеніл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамідю;
 2-(3,4-дигідроксифеніл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамідю;
 N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-фенілацетамідю;
 3-метил-9-феніл-8-(4-({[піридин-3-ілкарбоніл]аміно)метил]феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину;
 2-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]бензамідю;
 2-(4-гідроксифеніл)-2-метил-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропанамідю;
 метил-4-({[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-4-оксобутаноату;
 2-гідрокси-N-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)бензамідю;
 N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-(5-феніл-4H-1,2,4-тіазол-3-іл)ацетамідю;
 3-метил-9-феніл-8-(4-({[хінолін-3-ілкарбоніл]аміно)метил]феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину;
 N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-(4-оксохіназолін-3(4H)-іл)ацетамідю;
 N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-(2-оксо-1,3-бензоксазол-3(2H)-іл)ацетамідю;
 8-(4-({[1H-бензімідазол-1-ілацетил]аміно)метил]феніл)-3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину;
 8-(4-({[1H-бензімідазол-2-ілацетил]аміно)метил]феніл)-3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину;

2-(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетаміду;
 2-(1H-індазол-1-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетаміду;
 2-(5,6-диметил-4-оксотієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетаміду;
 3-метил-8-[4-({(6-морфолін-4-іл)піридин-3-іл)карбоніл]аміно]метил]феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину;
 2-(6-хлорпіридин-3-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетаміду;
 3-ціано-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропанаміду;
 3-метил-9-феніл-8-(4-({(3-піридин-3-ілпропано-іл)аміно]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину;
 3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-({(піридин-3-ілацетил)аміно]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину;
 9-феніл-3-піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл-8-(4-({(піридин-3-ілацетил)аміно]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину;
 N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетаміду;
 N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)-N-[4-(3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-(4-оксохіназолін-3(4H)-іл)ацетаміду;
 трет-бутил{2-[4-(3-({(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-

іл)бензил}(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]-2-оксоетил]карбамату;
 3-метил-9-феніл-8-(4-{1-[(піридин-3-ілаце-тил)аміно]циклопропіл]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину;
 3-метил-9-феніл-8-(4-{1-[(хінолін-3-ілкарбо-ніл)аміно]циклопропіл]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину;
 N-{1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропіл}-2-(4-оксохіназолін-3(4H)-іл)ацетаміду;
 3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{1-[(піридин-3-ілаце-тил)аміно]циклопропіл]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину;
 N-((1R)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил)-2-піридин-3-ілацетаміду;
 N-((1R)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил)ацетаміду;
 N-((1R)-1-[4-(3-гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил)-2-піридин-3-ілацетаміду;
 N-{1-метил-1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил]ацетаміду і
 N-{1-метил-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил]ацетаміду;
 або їх фармацевтично прийнятних солей або стереоізомерів.
 4. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і дисперговану в ньому терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 3.
 5. Застосування сполуки за п. 3 для одержання лікарського засобу, застосовного для лікування або профілактики злоякісної пухлини у ссавця, який потребує такого лікування.

Даний винахід стосується заміщених сполук нафтиридину, які є інгібіторами активності однієї або декількох ізоформ серинової/треонінової кінрази, Akt (також називаної РКВ; надалі називаної «Akt»). Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки, і способів застосування таких сполук для лікування злоякісної пухлини.

Апоптоз (запрограмована загибель клітин) грає важливі ролі в ембріональному розвитку та патогенезі різних захворювань, таких як дегенеративні захворювання нервової системи, серцево-судинні захворювання та злоякісна пухлина. Недавно проведена робота призвела до ідентифікації різних продуктів про- і протиапоптозних генів, які залучені в регуляцію або здійснення запрограмованої загибелі клітин. Експресія протиапоптозних генів, таких як Bcl2 або Bcl_{XL}, інгібує апоптозну загибель клітин, індуковану різними стимулами. З іншого боку, експресія проапоптозних генів, та-

ких як Вах або Bad, призводить до запрограмованої загибелі клітин (Adams et al. Science, 281: 1322-1326 (1998)). Здійснення запрограмованої загибелі клітин опосередковано протеїназами, спорідненими каспазі-1, включаючи каспазу-3, каспазу-7, каспазу-8 і каспазу-9, і т.д. (Thornberry et al. Science, 281: 1312-1316 (1998)).

Шлях фосфатидилінозитол-3'-ОН-кінази (PI3K)/Akt очевидно відіграє важливу роль у регуляції життєздатності клітин/загибелі клітин (Kulik et al. Mol. Cell. Biol. 17: 1595-1606 (1997); Franke et al. Cell, 88: 435-437 (1997); Kauffmann-Zeh et al. Nature 385: 544-548 (1997) Hemmings, Science, 275: 628-630 (1997); Dudek et al., Science, 275: 661-665 (1997)). Фактори життєздатності, такі як отриманий із тромбоцитів фактор росту (PDGF), фактор росту нервів (NGF) і інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-I), підвищують життєздатність клітин у різних умовах за допомогою індукції активності PI3K (Kulik et al. 1997, Hemmings 1997). Активована

на PI3K призводить до продукції фосфатидилінозитол-(3,4,5)-трифосфату (PtdIns(3,4,5)-P3), що, у свою чергу, зв'язується та стимулює активацію серинові/треонінові кінази Akt, яка містить домен гомології із плекстрином (PH) (Franke et al. Cell, 81: 727-736 (1995); Hemmings Science, 277: 534 (1997); Downward, Curr. Opin. Cell Biol. 10: 262-267 (1998), Alessi et al. EMBO J. 15: 6541-6551 (1996)).

Специфічні інгібітори PI3K або домінуючі негативні мутанти Akt пригнічують підвищуювальні життєздатність активності вказаних факторів росту або цитокінів. Раніше було виявлено, що інгібітори PI3K (LY294002 або вортманін) блокували активацію Akt кіназами, розташованими в каскаді вище. Крім того, введення конститутивно активних мутантів PI3K або Akt стимулює життєздатність клітин в умовах, в яких у нормі клітини піддаються загибелі внаслідок апоптозу клітин (Kulik et al. 1997, Dudek et al. 1997).

Ідентифіковано три представники підродина Akt регульованих вторинними месенджерами серинових/треонінових протеїнкіназ, які названі Akt1/PKB α , Akt2/PKB β і Akt3/PKB γ (надалі називані «Akt1», «Akt2» і «Akt3»), відповідно. Ізоформи гомологічні, особливо в ділянках, що кодує каталітичні домени. Akt активуються подіями фосфорилювання, що відбуваються у відповідь на передачу сигналу PI3K. PI3K фосфорилює мембранні інозитолфосфоліпіди, які утворюють вторинні месенджери, фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфат і фосфатидилінозитол-3,4-дифосфат, які, як було показано, зв'язуються з PH-доменом Akt. Сучасна модель активації Akt припускає залучення ферменту в мембрану 3'-фосфорильованими фосфоінозитидами, де відбувається фосфорилювання регуляторних сайтів Akt кіназами, розташованими в каскаді вище (B. A. Hemmings, Science 275: 628-630 (1997); B.A. Hemmings, Science 276: 534 (1997); J. Downward, Science 279: 673-674 (1998)).

Фосфорилювання Akt1 відбувається у двох регуляторних сайтах, Thr³⁰⁸ в активаційній петлі каталітичного домену, і в Ser⁴⁷³ поблизу карбоксильного кінця (D. R. Alessi et al. EMBO J. 15: 6541-6551 (1996) і R. Meier et al. J. Biol. Chem. 272: 30491-30497 (1997)). Еквівалентні регуляторні сайти фосфорилювання зустрічаються в Akt2 і Akt3. Кіназа, яка знаходиться вище в каскаді, що фосфорилює Akt у сайті активаційної петлі, була клонована й названа 3'-фосфоінозитид-залежною протеїнкіназою 1 (PDK1). PDK1 фосфорилює не тільки Akt, але також кіназу p70 рибосомного білка S6, p90RSK, сироваткову й регульовану глюкокортикоїдами кіназу (SGK) і протеїнкіназу C. Кіназа, яка знаходиться вище в каскаді, що фосфорилює регуляторний сайт Akt поблизу карбоксильного кінця, яка не була ідентифікована, але в недавніх повідомленнях передбачається роль зв'язаної з інтегрином кінази (ILK-I), серинові/треонінові протеїнкінази, або аутофосфорилювання.

Аналіз рівнів Akt у пухлинах людини показав, що Akt2 надекспресується у великій кількості в злоякісних пухлинах яєчника (J. Q. Cheng et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 9267-9271 (1992)) і підшлункової залози (J. Q. Cheng et al. Proc. Natl.

Acad. Sci. USA 93: 3636-3641 (1996)). Подібним чином виявлено, що Akt3 надекспресується в лініях клітин раку молочної залози та простати (Nakatani et al. J. Biol. Chem. 274: 21528-21532 (1999)).

Пухлинний супресор PTEN, фосфатаза білків і ліпідів, що специфічно видаляє 3'-фосфат PtdIns(3,4,5)-P3, є негативним регулятором шляху PI3K/Akt (Li et al. Science 275: 1943-1947 (1997), Stambolic et al. Cell 95: 29-39 (1998), Sun et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96: 6199-6204 (1999)). Мутації PTEN зародкової лінії відповідають за злоякісні синдроми людини, такі як хвороба Коудена (Liaw et al. Nature Genetics 16: 64-67 (1997)). PTEN знижує у великому відсотку пухлин людини, і в лініях пухлинних клітин без функціонального PTEN спостерігаються підвищені рівні активованої Akt (Li et al. вище, Guldberg et al. Cancer Research 57: 3660-3663 (1997), Risinger et al. Cancer Research 57: 4736-4738 (1997)).

Такі спостереження показують, що шлях PI3K/Akt грає важливі ролі в регуляції виживаності клітин або апоптозу при утворенні пухлин.

Інгібування активації й активності Akt може бути досягнуте інгібують PI3K такими інгібіторами, як LY294002 і вортманін. Однак інгібуювання PI3K може без розбору впливати не тільки на всі три ізоформи Akt, але також на інші молекули, що містять PH-домен передавальний сигнал, які залежать від PtdIns(3,4,5)-P3, такі як сімейство Тес тирозинкіназ. Крім того, було виявлено, що Akt може активуватися ростовими сигналами, які не залежать від PI3K.

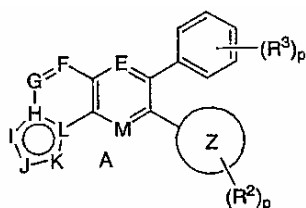
Альтернативно активність Akt може бути інгібована за допомогою блокування активності кінази PDK1, яка знаходиться вище в каскаді. Не було виявлено специфічних інгібіторів PDK1. І знову інгібуювання PDK1 могло б призвести до інгібуювання множини протеїнкіназ, активності яких залежать від PDK1, таких як атипічні ізоформи PKC, SGK, і кінази S6 (Williams et al. Curr. Biol. 10:439-448 (2000)).

Метою даного винаходу є одержання нових сполук, які є інгібіторами Akt. Також метою даного винаходу є одержання фармацевтичних композицій, які містять нові сполуки, які є інгібіторами Akt.

Також метою даного винаходу є спосіб лікування злоякісної пухлини, що містить у собі введення таких інгібіторів активності Akt.

Даний винахід стосується заміщених сполук нафтиридину, які інгібують активність Akt. Зокрема, заявлені сполуки вибірково інгібують одну або декілька ізоформ Akt. Винахід також стосується композицій, які містять такі інгібувальні сполуки, і до способів інгібуювання активності Akt введенням сполук пацієнтові, який потребує лікування злоякісної пухлини.

Сполуки згідно з даним винаходом застосовні для інгібуювання активності серинові/треонінові кінази Akt. У першому варіанті здійснення даного винаходу інгібітори активності Akt представлені формулою A:



в якій:

E, F, G, H, I, J, K, L і M незалежно вибрані з C або N, де кожний E, F, G, H, I, J, K, L і M необов'язково заміщений R¹;

a дорівнює 0 або 1; b дорівнює 0 або 1; m дорівнює 0, 1 або 2; pH незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

кільце Z вибране з (C₃-C₈)циклоалкілу, арилу, гетероарилу й гетероциклілу;

R¹ вибраний з оксогрупи, (C=O)ₐOᵇ(C₁-C₁₀)алкілу, O(C=)ₐOᵇ-арилу, O(C=)ₐOᵇ(C₂-C₁₀)алкенілу, (C≡)ₐOᵇ(C₂-C₁₀)алкінілу, CO₂H, галогену, OH, Oᵇ(C₁-C₆)перфторалкілу, (C=O)ₐNR⁷R⁸, CN, (C=O)ₐOᵇ(C₃-C₈)циклоалкілу, S(O)ₘNR⁷R⁸, SH, S(O)ₘ-(C₁-C₁₀)алкілу та (O≡)ₐOᵇ-гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R⁶;

R² незалежно вибраний з оксогрупи, (C=O)ₐOᵇ(C₁-C₁₀)алкілу, O(C=)ₐOᵇ-арилу, (C=O)ₐOᵇ(C₂-C₁₀)алкенілу, O(C=)ₐOᵇ(C₂-C₁₀)алкінілу, CO₂H, галогену, OH, Oᵇ(C₁-C₆)перфторалкілу, (C=O)ₐNR⁷R⁸, CN, (C=O)ₐOᵇ(C₃-C₈)циклоалкілу, SH, S(O)ₘNR⁷R⁸, S(O)ₘ-(C₁-C₁₀)алкілу та (C≡)ₐOᵇ-гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R⁶;

R³ незалежно вибраний з оксогрупи, (C=O)ₐOᵇ(C₁-C₁₀)алкілу, O(C=)ₐOᵇ-арилу, (C=O)ₐOᵇ(C₂-C₁₀)алкенілу, O(C=)ₐOᵇ(C₂-C₁₀)алкінілу, CO₂H, галогену, OH, Oᵇ(C₁-C₆)перфторалкілу, (C=O)ₐNR⁷R⁸, CN, (C=O)ₐOᵇ(C₃-C₈)циклоалкілу, S(O)ₘNR⁷R⁸, SH, S(O)ₘ-(C₁-C₁₀)алкілу, (C₁-C₆)алкілгетероциклілу та (C=O)ₐOᵇ-гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R⁶;

R⁶ означає (C≡)ₐOᵇC₁-C₁₀-алкіл, (C≡)ₐOᵇ-арил, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, (O≡)ₐOᵇ-гетероцикліл, CO₂H, галоген, CN, OH, OᵇC₁-C₆-перфторалкіл, Oₐ(C=O)ᵇNR⁷R⁸, оксогрупу, CHO, (N=O)R⁷R⁸, S(O)ₘNR⁷R⁸, SH, S(O)ₘ-(C₁-C₁₀)алкіл або (C≡)ₐOᵇC₃-C₈-циклоалкіл, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, гетероцикліл і

циклоалкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R⁶ᵃ;

R⁶ᵃ вибраний з (C=O)ₐOᵇ(C₁-C₁₀)алкілу, Oₐ(C₁-C₃)перфторалкілу, (C₀-C₆)алкілен-S(O)ₘRᵃ, SH, оксогрупи, OH, галогену, CN, (C₂-C₁₀)алкенілу, (C₂-C₁₀)алкінілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₀-C₆)алкіленарилу, (C₀-C₆)алкіленгетероциклілу, (C₀-C₆)алкілен-N(Rᵇ)₂, C(O)Rᵃ, (C₀-C₆)алкілен-CO₂Rᵃ, C(O)H і (C₀-C₆)алкілен-CO₂H, при цьому вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил і гетероцикліл необов'язково має до трьох замісників, вибраних з Rᵇ, OH, (C₁-C₆)алкоксигрупи, галогену, CO₂H, CN, Oₐ(C=O)ᵇ(C₁-C₆)алкілу, оксогрупи та N(Rᵇ)₂;

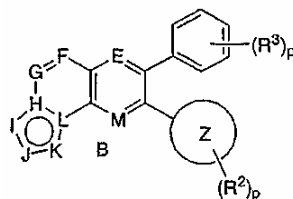
R⁷ і R⁸ незалежно вибрані з H, (C≡O)ₐOᵇ(C₁-C₁₀)алкілу, (C=O)ₐOᵇ(C₃-C₈)циклоалкілу, (C≡O)ₐOᵇ-арилу, (C≡O)ₐOᵇ-гетероциклілу, (C₂-C₁₀)алкенілу, (C₂-C₁₀)алкінілу, SH, SO₂Rᵃ і (C=O)ₐNRᵇ₂, при цьому вказаний алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикліл, алкеніл і алкініл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R⁶ᵃ або R⁷ і R⁸, разом узяті з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероцикл із 3-7 членами в кожному циклі й необов'язково такий, що містить крім атома азоту один або два додаткових гетероатома, вибраних з N, O і S, при цьому вказаний моноциклічний або біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R⁶ᵃ;

Rᵃ означає (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, арил або гетероцикліл;

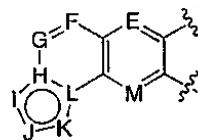
і Rᵇ незалежно означає H, (C₁-C₆)алкіл, арил, гетероцикліл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (O=)ₐOᵇ(C₁-C₆)алкіл або S(O)ₘRᵃ;

або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

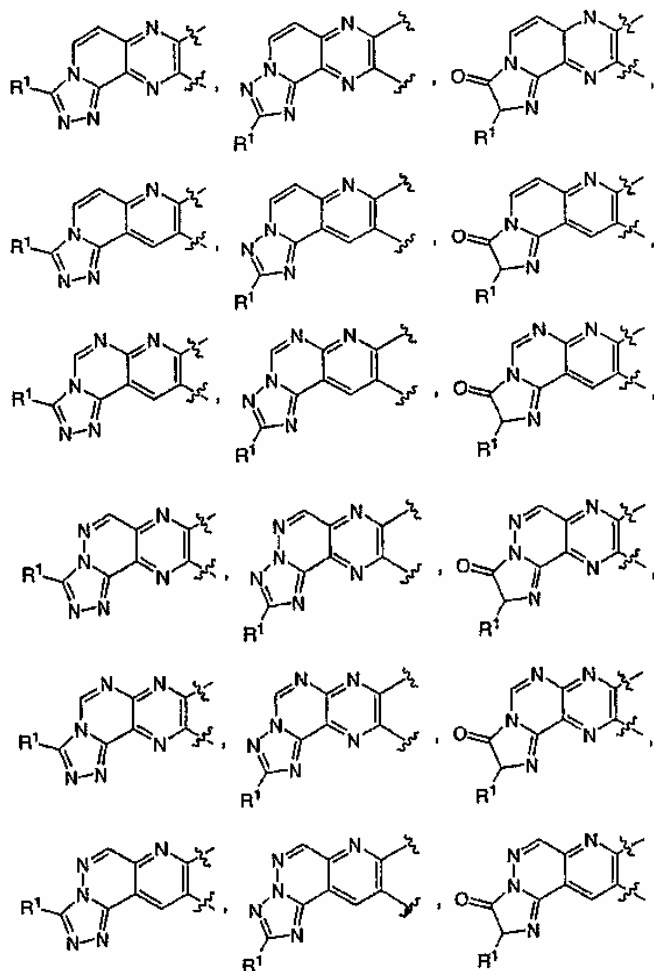
У другому варіанті здійснення даного винаходу інгібітори активності Акт представлені формулою B:



в якій



вибраний з

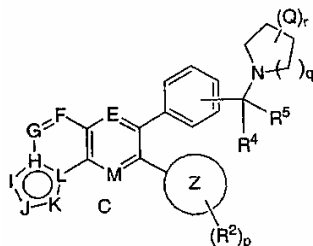


R^1 вибраний з H, оксогрупи, $(C \equiv O)_a O_b (C_1-C_{10})$ алкілу, $O(C=O)_a O_b$ -арилу, $O(C=O)_a O_b (C_2-C_{10})$ алкенілу, $(C \equiv O)_a O_b (C_2-C_{10})$ алкінілу, CO_2H , галогену, OH , $O_b (C_1-C_6)$ перфторалкілу, $(C=O)_a NR^7 R^8$, CN , $(C=O)_a O_b (C_3-C_8)$ циклоалкілу, $S(O)_m NR^7 R^8$, SH , $S(O)_m (C_1-C_{10})$ алкілу й $(C=O)_a O_b$ -гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^6 ;

і всі інші замісники й змінні мають значення, визначені в першому варіанті;

або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

У третьому варіанті здійснення даного винаходу інгібітори активності Akt представлені формулою C:



де:

q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; t дорівнює 2, 3, 4, 5 або 6;

Q незалежно вибраний з оксогрупи, $(C=O)_a O_b (C_1-C_{10})$ алкілу, $O(C=O)_a O_b$ -арилу, $(C=O)_a O_b (C_2-C_{10})$ алкенілу, $O(C=O)_a O_b (C_2-C_{10})$ алкінілу, CO_2H , галогену, OH , $O_b (C_1-C_6)$ перфторалкілу, $(C=O)_a NR^7 R^8$, CN , $(C=O)_a O_b (C_3-C_8)$ циклоалкілу, $S(O)_m NR^7 R^8$, SH , $S(O)_m (C_1-C_{10})$ алкілу й $(C \equiv O)_a O_b$ -гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^{6a} ;

R^4 і R^5 незалежно вибрані з H, (C_1-C_6) алкілу та (C_1-C_6) перфторалкілу, або R^4 і R^5 об'єднані з утворенням $-(CH_2)_t$, де один з атомів вуглецю необов'язково заміщений залишком, вибраним з O, $S(O)_m$, $-N(R^b)C(O)-$ і $-N^oCOR^a$;

і всі інші замісники й змінні мають значення, визначені в другому варіанті;

або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

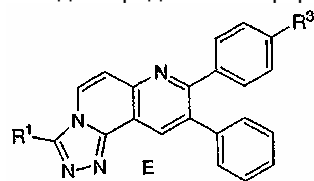
У четвертому варіанті інгібітори згідно з даним винаходом представлені формулою D:



в якій:

всі інші замісники й змінні мають значення, визначені в третьому варіанті; або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

У п'ятому варіанті інгібітори згідно з даним винаходом представлені формулою E:



в якому:

a дорівнює 0 або 1; b дорівнює 0 або 1; m дорівнює 0, 1 або 2;

R^1 вибраний з H, оксогрупи, $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, $O(C=)_aO_b$ -арилу, $O(C=)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкенілу, $(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкінілу, CO_2H , галогену, OH, $O_b(C_1-C_6)$ перфторалкілу, $(C=O)_aNR^7R^8$, CN, $(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$ циклоалкілу, $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m-(C_1-C_{10})$ алкілу й $(C=O)_aO_b$ -гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^6 ;

R^3 незалежно вибраний з H, оксогрупи, $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, $O(C=)_aO_b$ -арилу, $(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкенілу, $(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкінілу, CO_2H , галогену, OH, $O_b(C_1-C_6)$ перфторалкілу, $(C=O)_aNR^7R^8$, CN, $(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$ циклоалкілу, $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m-(C_1-C_{10})$ алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклілу та $(C=O)_aO_b$ -гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^6 ;

R^6 означає $(C\equiv)_aO_bC_1-C_{10}$ -алкіл, $(C\equiv)_aO_b$ -арил, C_2-C_{10} -алкеніл, C_2-C_{10} -алкініл, $(O\equiv)_aO_b$ -гетероцикліл, CO_2H , галоген, CN, OH, $O_bC_1-C_6$ -перфторалкіл, $O_a(C=O)_bNR^7R^8$, оксогрупу, CHO , $(N=O)R^7R^8$, $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m-(C_1-C_{10})$ алкіл або $(C\equiv)_aO_bC_3-C_8$ -циклоалкіл, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, гетероцикліл і циклоалкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^{6a} ;

R^{6a} вибраний з $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, $O_a(C_1-C_3)$ перфторалкілу, (C_0-C_6) алкілен- $S(O)_mR^a$, SH, оксогрупи, OH, галогену, CN, (C_2-C_{10}) алкенілу, (C_2-C_{10}) алкінілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіленарилу, (C_0-C_6) алкіленгетероциклілу, (C_0-C_6) алкілен- $N(R^b)_2$, $C(O)R^a$, (C_0-C_6) алкілен- CO_2R^a , $C(O)H$ і (C_0-C_6) алкілен- CO_2H , при цьому вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, і гетероцикліл необов'язково має до трьох замісників, вибраних з R^b , OH, (C_1-C_6) алкоксигрупи, галогену, CO_2H , CN, $O_a(C=O)_b(C_1-C_6)$ алкілу, оксогрупи й $N(R^b)_2$;

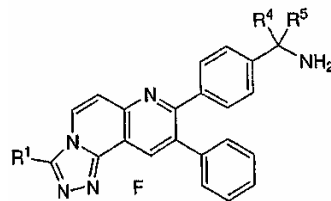
R^7 і R^8 незалежно вибрані з H, $(C\equiv O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, $(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$ циклоалкілу, $(C\equiv O)_aO_b$ -арилу, $(C\equiv)_aO_b$ -гетероциклілу, (C_2-C_{10}) алкенілу, (C_2-C_{10}) алкінілу, SH, SO_2R^a і $(C=O)_aNR^b_2$, при цьому вказаний алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикліл, алкеніл і алкініл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^{6a} або R^7 і R^8 , разом узяті з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероцикл із 3-7 членами в кожному циклі й необов'язково такий, що містить крім атома азоту один або два додаткових гетероатома, вибраних з N, O і S, при цьому вказаний моноциклічний або біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{6a} ;

R^a означає (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, арил або гетероцикліл;

і R^b незалежно означає H, (C_1-C_6) алкіл, арил, гетероцикліл, (C_3-C_6) циклоалкіл, $(C=O)_aO_b(C_1-C_6)$ алкіл або $S(O)_mR^a$;

або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

У шостому варіанті інгібітори згідно з даним винаходом представлені формулою F:



в якій:

R^4 і R^5 незалежно означають H і (C_1-C_6) алкіл, де вказаний алкіл необов'язково має до трьох замісників, вибраних з OH і галогену; і де R^4 і R^5 можуть бути пов'язані з утворенням (C_3-C_7) циклоалкілу; і

всі інші замісники й змінні мають значення, визначені в п'ятому варіанті;

або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

У сьомому варіанті інгібітори згідно з даним винаходом представлені формулою F:

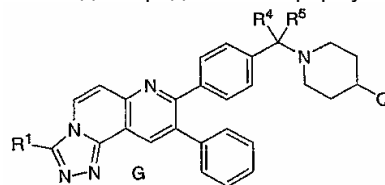
в якій:

R^1 вибраний з H, NH_2 , OH і (C_1-C_6) алкілу;

R^4 і R^5 незалежно означають H і (C_1-C_6) алкіл;

або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

У восьмому варіанті інгібітори згідно з даним винаходом представлені формулою G:



в якій:

a дорівнює 0 або 1; b дорівнює 0 або 1; m дорівнює 0, 1 або 2;

Q вибраний з гетероциклілу, що необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{6a} ;

R^1 вибраний з H, оксогрупи, $(C\equiv O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, $O(C\equiv O)_aO_b$ -арилу, $(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкенілу, $(C\equiv O)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкінілу, CO_2H , галогену, OH, $O_b(C_1-C_6)$ перфторалкілу, $(C=O)_aNR^7R^8$, CN, $(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$ циклоалкілу, $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m(C_1-C_{10})$ алкілу й $(C=O)_aO_b$ -гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^6 ;

R^4 і R^5 незалежно означають H, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкеніл, (C_1-C_6) алкініл, де вказаний алкіл необов'язково має до трьох замісників, вибраних з OH і галогену; і де R^4 і R^5 разом взяті можуть утворювати (C_3-C_7) циклоалкіл, при цьому вказаний циклоалкіл необов'язково має до трьох замісників, вибраних з R^6 ;

R^6 означає $(C\equiv O)_aO_bC_1-C_{10}$ -алкіл, $(C\equiv O)_aO_b$ -арил, C_2-C_{10} -алкеніл, C_2-C_{10} -алкініл, $(O\equiv O)_aO_b$ -гетероцикліл, CO_2H , галоген, CN, OH, $O_bC_1-C_6$ -перфторалкіл, $O_a(C=O)_bNR^7R^8$, оксогрупу, CHO, $(N=O)R^7R^8$, $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m(C_1-C_{10})$ алкіл або $(C\equiv O)_aO_bC_3-C_8$ -циклоалкіл, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, гетероцикліл і циклоалкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^{6a} ;

R^{6a} вибраний з $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, $O_a(C_1-C_3)$ перфторалкілу, (C_0-C_6) алкілен- $S(O)_mR^a$, SH, оксогрупи, OH, галогену, CN, (C_2-C_{10}) алкенілу, (C_2-C_{10}) алкінілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіленарилу, (C_0-C_6) алкіленгетероциклілу, (C_0-C_6) алкілен- $N(R^b)_2$, $C(O)R^a$, (C_0-C_6) алкілен- CO_2R^a , $C(O)H$ і (C_0-C_6) алкілен- CO_2H , при цьому вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил і гетероцикліл необов'язково мають до трьох замісників, вибраних з R^b , OH, (C_1-C_6) алкоксигрупи, галогену, CO_2H , CN, $O_a(C=O)_b(C_1-C_6)$ алкілу, оксогрупи й $N(R^b)_2$;

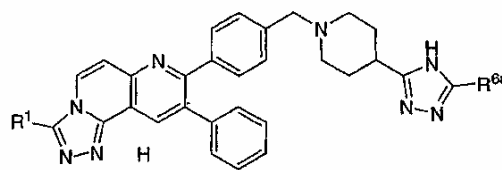
R^7 і R^8 незалежно вибрані з H, $(C\equiv O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, $(C\equiv O)_aO_b(C_3-C_8)$ циклоалкілу, $(C\equiv O)_aO_b$ -арилу, $(C\equiv O)_aO_b$ -гетероциклілу, (C_2-C_{10}) алкенілу, (C_2-C_{10}) алкінілу, SH, SO_2R^a і $(C=O)_aNR^b_2$, при цьому вказаний алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикліл, алкеніл і алкініл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^{6a} або R^7 і R^8 разом узяті з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероцикл із 3-7 членами в кожному циклі й необов'язково такий, що містить крім атома азоту один або два додаткових гетероатома, вибраних з N, O і S, при цьому вказаний моноциклічний або біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з R^{6a} ;

R^a означає (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, арил або гетероцикліл; і

R^b незалежно означає H, (C_1-C_6) алкіл, арил, гетероцикліл, (C_3-C_6) циклоалкіл, $(O\equiv O)_aO_b(C_1-C_6)$ алкіл або $S(O)_mR^a$;

або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

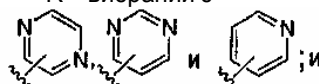
У дев'ятому варіанті інгібітори згідно з даним винаходом представлені формулою H:



в якій:

R^1 означає гетероцикліл, при цьому вказаний гетероцикліл необов'язково заміщений одним-трьма замісниками, вибраними з (C_1-C_6) алкілу, OH, галогену й NH_2 ;

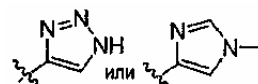
R^{6a} вибраний з



або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

У десятому варіанті інгібітори згідно з даним винаходом представлені формулою H:

в якій:

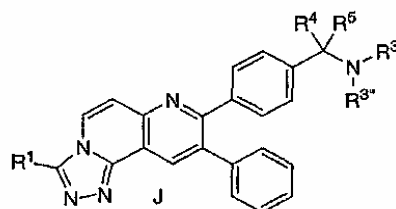


R^1 вибраний з

і всі інші замісники й змінні мають значення, визначені в дев'ятому варіанті;

або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

В одинадцятому варіанті інгібітори згідно з даним винаходом представлені формулою J:



в якій:

a дорівнює 0 або 1; b дорівнює 0 або 1; m дорівнює 0, 1 або 2;

R^1 вибраний з CF_3 , H, оксогрупи, $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, $O(C\equiv O)_aO_b$ -арилу, $O(C\equiv O)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкенілу, $(C\equiv O)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкінілу, CO_2H , галогену, OH, $O_b(C_1-C_6)$ перфторалкілу, $(C=O)_aNR^7R^8$, CN, $(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$ циклоалкілу, $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m(C_1-C_{10})$ алкілу й $(C=O)_aO_b$ -гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним-шістьма замісниками, вибраними з R^6 ;

$R^{3'}$ і $R^{3''}$ незалежно вибрані з CF_3 , H, оксогрупи, $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, $O(C\equiv O)_aO_b$ -арилу, $(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкенілу, $O(C\equiv O)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкінілу, CO_2H , галогену, OH, $O_b(C_1-C_6)$ перфторалкілу, $(C=O)_aNR^7R^8$, CN, $(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$ циклоалкілу, $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m(C_1-C_{10})$ алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклілу й $(C\equiv O)_aO_b$ -гетероциклілу, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероцикліл необов'язково заміщені одним-п'ятьма замісниками, вибраними з R^6 ; або R^3 і R^3' разом узяті з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати піперидин або піролідин, що необов'язково можуть

бути заміщені одним-п'ятьма замісниками, вибраними з R^6 ;

R^4 і R^5 незалежно означають H, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкеніл, (C_1-C_6) алкініл, при цьому вказаний алкіл необов'язково має до трьох замісників, вибраних з OH і галогену; і де R^4 і R^5 разом узяті можуть утворювати (C_3-C_7) циклоалкіл, при цьому вказаний циклоалкіл необов'язково має до трьох замісників, вибраних з R;

R^6 означає CF_3 , $(O=)_aO_bC_{1-C_{10}}$ алкіл, $(C=O)_aO_b$ -арил, $C_{2-C_{10}}$ -алкеніл, $C_{2-C_{10}}$ -алкініл, $(C=O)_aO_b$ -гетероцикліл, CO_2H , галоген, CN, OH, $O_bC_{1-C_6}$ -перфторалкіл, $O_a(C=O)_bNR^7R^8$, оксогрупу, CHO, $(N=O)R^7R^8$, $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m-(C_{1-C_{10}})$ алкіл або $(C=O)_aO_bC_{3-C_6}$ циклоалкіл, при цьому вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, гетероцикліл і циклоалкіл необов'язково заміщені одним-п'ятьма замісниками, вибраними з R^{6a} ;

R^{6a} вибраний з CF_3 , $(C\equiv)_aO_b(C_{1-C_{10}})$ алкілу, $O_a(C_{1-C_3})$ перфторалкілу, (C_0-C_6) алкілен- $S(O)_mR^a$, SH, оксогрупи, OH, галогену, CN, (C_2-C_{10}) алкенілу, (C_2-C_{10}) алкінілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіленарилу, (C_0-C_6) алкіленгетероциклілу, (C_0-C_6) алкілен- $N(R^b)_2$, $(C=O)_aNR^b_2$, $C(O)R^a$, (C_0-C_6) алкілен- CO_2R^a , $C(O)H$ і (C_0-C_6) алкілен- CO_2H , при цьому вказаний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил і гетероцикліл необов'язково має до трьох замісників, вибраних з R^b , OH, (C_1-C_6) алкоксигрупи, галогену, CO_2H , CN, $O_a(C=O)_b(C_{1-C_6})$ алкілу, оксогрупи й $N(R^b)_2$;

R^7 і R^8 незалежно вибрані з CF_3 , H, $(C=O)_aO_b(C_{1-C_{10}})$ алкілу, $(C=O)_aO_b(C_{3-C_6})$ циклоалкілу, $OC=$ $_aO_b$ -арилу, $OC=$ $_aO_b$ -гетероциклілу, (C_2-C_{10}) алкенілу, (C_2-C_{10}) алкінілу, SH, SO_2R^a і $(C=O)_aNR^b_2$, при цьому вказаний алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикліл, алкеніл і алкініл необов'язково заміщені одним-п'ятьма замісниками, вибраними з R^{6a} , або R^7 і R^8 разом узяті з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати моноциклічний або біциклічний гетероцикл із 3-7 членами в кожному циклі й необов'язково такий, що містить крім атома азоту один або два додаткових гетероатома, вибраних з N, O і S, при цьому вказаний моноциклічний або біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений одним-шістьма замісниками, вибраними з R^{6a} ;

R^a означає (C_1-C_6) алкіл, NR^b_2 , (C_3-C_6) циклоалкіл, арил або гетероцикліл; і

R^b незалежно означає H, (C_1-C_6) алкіл, NH_2 , арил, гетероцикліл, (C_3-C_6) циклоалкіл, $(C=O)_aO_b(C_{1-C_6})$ алкіл або $S(O)_mR^a$;

або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

Конкретні сполуки згідно з даним винаходом включають:

9-феніл-8-(4-{[4-(5-тридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-амін (1-4);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-ол (1-5);

9-феніл-8-(4-{[4-(4-піридин-2-іл-1H-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-амін (1-6);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-тіол (1-7);

3-метил-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин (2-2);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин (2-3);

3-(хлорметил)-9-феніл-8-(4-{[4-(4-піридин-2-іл-1H-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин (2-4);

3-{[4-метилпіперазин-1-іл]метил}-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин (2-5); і

2-({[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил}аміно)етанол (2-6);

або їх фармацевтично прийнятні солі або стереоізомери.

Приклади сполук згідно з даним винаходом включають ТФО-солі наступних сполук:

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-аміну (1-4);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-олу (1-5);

9-феніл-8-(4-{[4-(4-піридин-2-іл-1H-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-аміну (1-6);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-тіола(1-7);

3-метил-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину (2-2);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину (2-3);

9-(хлорметил)-9-феніл-8-(4-{[4-(4-піридин-2-іл-1H-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину (2-4);

3-{[4-метилпіперазин-1-іл]метил}-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридину (2-5);

2-({[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-

іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил}аміно)етанолу (2-6);
 3-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (9-9);
 3-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-іл-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (9-10);
 9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (9-11);
 3-імідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (9-12);
 3-(1-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил} феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (13-3);
 5-([4-{3-(1-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}аміно)метил]піридин-2-олу (13-8);
 N¹,N¹,2,2-тетраметил-N³-{4-{3-(1-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}пропан-1,3-діаміну (13-9);
 N³-{4-{3-(*p*-доксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}-N¹-(4-гідроксифеніл)-бета-аланінаміду (14-6);
 1-[4-(9-феніл-3-піридин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (16-13);
 4-{3-(1-метил-5-феніл-1*H*-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну (16-41);
 1-[4-(9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотієн-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*i*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (16-42);
 1-[4-{3-(1-ізопропіл-1*H*-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-43);
 1-[4-(9-феніл-3-(1,4,5,6-тетрагідроциклопента[с]піразол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-44);
 1-[4-(3-циклопропіл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (16-48);
 1-[4-(9-феніл-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (16-49);
 1-[4-{3-(5-метил-1*H*-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-50);
 1-[4-{3-(1,5-диметил-1*H*-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-51);
 4-{3-(1*H*-індол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил аміну (16-52);
 1-[4-{3-(1-метил-1*H*-імідазол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-53);

1-[4-{3-(3-метил-2*H*-3-лямбда⁵-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-54);
 4-{3-(6-хлорімідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну (16-55);
 1-[4-{3-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-56);
 4-{3-(5-циклопропіл-4*H*-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну (16-57);
 1-[4-(9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-1*H*-індазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-58);
 4-[9-феніл-3-(3-феніл-1*H*-піразол-5-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну (16-59);
 1-(4-{9-феніл-3-[3-(трифторметил)-1*H*-піразол-5-іл][1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-60);
 1-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (16-61);
 1-[4-{3-(1-бензил-1*H*-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-62);
 1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (16-63);
 4-[9-феніл-3-(1-феніл-1*H*-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну (16-64);
 1-[4-(9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-2-бензотієн-1-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-65);
 1-[8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]етан-1,2-діолу (16-68);
 4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]імідазолідин-2-ону (16-69);
 (2*R*)-2-аміно-2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]етанолу (16-70);
 (2*R*)-2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}-2-(метиламіно)етанолу (16-71);
 1-[4-(3-етил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (17-6);
 1-[4-(9-феніл-3-пропіл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (17-7);
 1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропанаміну (33-5);
 1-[4-{3-(1-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]циклопропанаміну (33-6);
 1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропанаміну (33-7);
 N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-5-піридин-4-іл-2-фурамід (39-2);
 (3-метил-9-феніл-8-(4-{1-[(піридин-3-ілаце-

тил)аміно]циклопропіл}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (39-43);

3-метил-9-феніл-8-(4-{1-[(хінолін-3-ілкарбо-

ніл)аміно]циклопропіл}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (39-44);

3-(1-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{1-[(піридин-3-ілаце-тил)аміно]циклопропіл}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (39-46);

1-[4-(9-етил-2-феніл[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]піридо[2,3-*b*]піразин-3-іл)феніл]циклопропанаміну (42-6); і

1-[4-(9-етил-3-феніл[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]піридо[2,3-*b*]піразин-2-іл)феніл]циклопропанаміну (42-7);

або їхні стереоізомери.

Приклади сполук згідно з даним винаходом включають солі мурашиної кислоти наступних сполук:

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-аміну (1-4); і

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-олу (1-5);

або їхні стереоізомери.

Конкретні сполуки згідно з даним винаходом включають:

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-амін (1-4);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-ол (1-5);

9-феніл-8-(4-{[4-(4-піридин-2-іл-1*H*-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-амін (1-6);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-тіол (1-7);

3-метил-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (2-2);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (2-3);

3-(хлорметил)-9-феніл-8-(4-{[4-(4-піридин-2-іл-1*H*-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин(2-4);

3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (2-5);

2-([9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-

іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил}аміно)етанол (2-6);

8-(4-амінометилфеніл)-9-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин-3-ол (3-8);

1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (4-3);

4-(3-метил-9-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин-8-іл)бензиламін (5-3);

8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-амін (6-2);

1-[4-(9-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанамін (7-4); і

9-феніл-8-{4-[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-[1,2,4]триазол-3-іл)піперидин-1-ілметил}феніл]-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин(8-10) або їх фармацевтично прийнятні солі або стереоізомери.

Приклади сполук згідно з даним винаходом включають HCl-солі наступних сполук:

8-(4-амінометилфеніл)-9-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин-3-олу (3-8);

1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (4-3);

4-(3-метил-9-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин-8-іл)бензиламіну (5-3);

8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-аміну (6-2); і

1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанаміну (7-4);

3-(1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (9-5);

трет-бутил[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метилкарбамату (9-6);

[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанолу (9-7);

5-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-олу (9-8);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (9-13);

3-(1*H*-бензімідазол-6-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (9-14);

3-(1,5-диметил-1*H*-піразол-3-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (9-15);

3-імідазо[1,2-*a*]піримідин-2-іл-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (9-16);

5-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]піридини-2-аміну (9-17);

9-феніл-3-піразоло[1,5-*a*]піримідин-3-іл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (9-18);

3-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (9-19);

3-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]піридини-2-аміну (9-20);

4-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]фенолу (9-21);

3-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]фенолу (9-22);

2-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]фенолу (9-23);

1-[4-[3-(5-оксо-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]піперидин-4-карбоксаміду (9-24);

1-[4-[3-(імідазол[1,2-*a*]піридин-2-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]піперидин-4-карбоксаміду (9-25);

3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (13-3);

3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піразин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (13-4);

N-[2-(4-метил-1Н-імідазол-2-іл)етил]-N-[4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]аміну (13-5);

N¹-(2-гідроксифеніл)-N³-[4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]бета-аланінамід (13-6);

1-[4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]піперидин-4-карбоксаміду (13-7);

3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну (13-10);

2-фтор-3-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну (13-11);

2,2-дифтор-3-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну (13-12);

2,3-дигідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну (13-13);

4-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил] циклогексанаміну (13-14);

4-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил] циклогексанаміну (13-15);

3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]пропан-1-аміну (13-16);

3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну (13-17);

3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-аміну (13-18);

3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-[9-феніл-3-(1Н-1,2,3-триазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]пропан-1-аміну (13-19);

N-[4-[3-(амонійметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]-3-гідрокси-2,2-диметилпропан-1-аміну (13-21);

N³-[4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]-N¹-(2-гідроксифеніл)-бета-аланінамід (14-4);

(8-[4-[(циклогексиламіно)метил]феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл)метанолу (14-5);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанолу (14-7);

1-[4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]піперидин-4-карбоксаміду (14-8);

1-[4-[3-(1-оксидопіридин-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-4);

1-[4-(3,9-дифеніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (16-5);

1-[4-[3-(4-фторфеніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-6);

4-[8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]бензонітрилу (16-7);

4-(9-феніл-3-піримідин-4-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензиламіну (16-8);

1-[4-[3-(1-оксидопіридин-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанаміну (16-9);

5-[8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]піридин-2-олу (16-10);

1-[4-(9-феніл-3-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (16-11);

4-(9-феніл-3-піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензиламіну (16-12);

1-[4-(9-феніл-3-піразин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (16-14);

1-{4-[9-феніл-3-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-15);
 1-{4-[9-феніл-3-(1,3-тіазол-4-іл)]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-16);
 1-{4-[9-феніл-3-(1H-піразол-4-іл)]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл} феніл}метанаміну (16-17);
 1-{4-[3-(3-метил-1H-піразол-4-іл)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-18);
 1-{4-[3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-19);
 1-{4-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл} феніл}метанаміну (16-20);
 1-{4-[9-феніл-3-(1,2,5-тіадіазол-3-іл)]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-21);
 1-{4-[9-феніл-3-(1,2,3-тіадіазол-4-іл)]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-22);
 1-{4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-23);
 {8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}метанаміну (16-24);
 {8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}метанолу (16-25);
 1-{4-[9-феніл-3-(2,2,2-трифторетил)]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-26);
 1-{4-[9-феніл-3-(1H-тетразол-1-ілметил)]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-27);
 8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-карбоксаміду (16-28);
 1-{4-[3-(1H-імідазол-1-ілметил)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-29);
 1-{4-[3-[(метилсульфоніл)метил]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-30);
 {8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}ацетонітрилу (16-31);
 2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}етанолу (16-32);
 N-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил}ацетаміду (16-33);
 1-{4-[3-імідазо[1,2-a]піридин-2-іл-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-36);
 1-{4-[3-імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-6-іл-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-38);

1-{4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-40);
 1-{4-[9-феніл-3-[(2R)-піролідин-2-іл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-44);
 1-{4-[9-феніл-3-[(2S)-піролідин-2-іл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-45);
 4-[3-(1-аміноетил)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл} бензиламіну (16-46);
 1-{4-[3-(1H-імідазол-2-іл)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-47);
 1-{4-[9-феніл-3-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-a]піридин-2-іл)]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-66);
 2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}пропан-2-аміну (16-67);
 1-{4-[3-(5-етилізоксазол-3-іл)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-72);
 5-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-ону (16-73);
 6-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}-4,5-дигідропіридазин-3(2H)-ону (16-74);
 6-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}піридазин-3(2H)-ону (16-75);
 N-(4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}феніл)ацетаміду (16-76);
 1-{4-[3-(4-феноксифеніл)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-77);
 1-{4-[3-(1H-бензімідазол-5-іл)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-78);
 (4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}феніл)метанолу (16-79);
 4-[3-(4-циклогексилфеніл)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}бензиламіну (16-80);
 4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-ону (16-81);
 1-{4-[3-(4-метил-1H-імідазол-5-іл)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-82);
 4-[9-феніл-3-(1-пропіл-1H-імідазол-4-іл)]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}бензиламіну (16-83);
 1-{4-[3-(1-ізопропіл-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-84);
 1-{4-[3-(1-бутил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-85);
 1-{4-[3-імідазо[1,2-a]піримідин-2-іл-9-феніл]1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл}метанаміну (16-86);

1-(6-метоксипіридин-3-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]метанаміну (17-4);

N-[(2-метоксипіримідин-5-іл)метил]-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміну (17-5);

9-феніл-3-(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-8-(4-[[4-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (21-4);

1-{4-[9-феніл-3-(3*H*-1-лямбда⁴,3-тіазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну (22-4);

1-{4-[9-феніл-3-(1*H*-піразол-3-іл)-2*H*-4-лямбда⁵-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну (22-5);

1-{4-[9-феніл-3-(1,3-тіазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну (22-6);

1-{4-[3-(азетидин-1-іл)метил]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну (26-3);

1-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}метилпіперидин-4-карбоксаміду (26-4);

1-{4-[3-(морфолін-4-іл)метил]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну (26-5);

2-{[8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил]аміно}етанолу (26-6);

1-(4-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанаміну (26-7);

4-[9-феніл-3-(піперазин-1-іл)метил][1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламіну (26-8);

N-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил-N-метиламіну (26-9);

N-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил-N,N-диметиламіну (26-10);

3-метил-9-феніл-8-(4-[[4-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (31-1);

1-{4-[9-феніл-3-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*])піридин-2-іл][1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}циклопропанаміну (33-8);

1-{4-[9-феніл-3-піримідин-2-іл][1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}циклопропанаміну (33-9);

1-{4-[3-(1,5-диметил-1*H*-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}циклопропанаміну (33-10);

(1*R*)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанаміну (34-5);

(1*R*)-1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанаміну (34-6);

(1*R*)-1-{4-[9-феніл-3-(5-піридин-2-іл-1*H*-піразол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}етанаміну (35-1);

(1*R*)-1-{4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}етанамін (35-2);

(1*R*)-1-{4-[3-(1-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}етанаміну (35-3);

(1*R*)-1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанаміну (35-4);

(1*R*)-1-[4-(3-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанаміну (35-5);

(1*R*)-1-[4-(9-феніл-3-піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанаміну (35-6);

(1*R*)-1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-1-аміну (36-1);

2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-2-аміну (37-4)

2-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-2-аміну (38-1);

3-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піридину (39-1);

N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-5-піридин-3-іл-2-фурамід (39-3);

N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-5-піридин-3-іл-1*H*-пірол-3-карбоксаміду (39-4);

4-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)морфоліну (39-7);

2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетанаміну (39-8);

4-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піридину (39-9);

2,4-дигідрокси-6-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піримідину (39-10);

2-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піридину (39-11);

3-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піридину (39-12);

3-метил-9-феніл-8-[4-({(піридин-3-іламіно)карбоніл]аміно)метил]феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (39-14);

3-метил-9-феніл-8-(4-({(піридин-3-ілкарбоніл]аміно)метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (39-20);

3-метил-9-феніл-8-(4-({(хінолін-3-ілкарбоніл]аміно)метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (39-26),

8-(4-({(1*H*-бензімідазол-1-ілацетил]аміно)метил]феніл)-3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (39-29);

8-(4-({(1*H*-бензімідазол-2-ілацетил]аміно)метил]феніл)-3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (39-30);

3-метил-8-[4-({(6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)карбоніл]аміно)метил]феніл]-9-

феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (39-34);

3-метил-9-феніл-8-(4-[[3-піридин-3-ілпропано-іл]аміно]метил)феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (39-37);

3-(1-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-[[піридин-3-ілацетил]аміно]метил)феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (39-38);

9-феніл-3-піразоло[1,5-*a*]піримідин-3-іл-8-(4-[[піридин-3-ілацетил]аміно]метил)феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (39-39);

N-{[(1*R*)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил}-2-піридин-3-ілацетаміду (39-47); і

N-{[(1*R*)-1-[4-{3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл]етил}-2-піридин-3-ілацетаміду (39-49); або їхні стереоізомери.

Додаткові конкретні сполуки згідно з даним ви-находом включають:

9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-амін (1-4);

9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-ол (1-5);

9-феніл-8-(4-[[4-(4-піридин-2-іл-1*H*-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-амін (1-6);

9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іол (1-7);

3-метил-9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (2-2);

9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (2-3);

3-(хлорметил)-9-феніл-8-(4-[[4-(4-піридин-2-іл-1*H*-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (2-4);

3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (2-5);

2-[[9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил]аміно]етанол (2-6);

8-(4-амінометилфеніл)-9-феніл-1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин-3-ол (3-8);

1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (4-3);

4-(3-метил-9-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин-8-іл)бензиламін (5-3);

8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-амін (6-2);

1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанамін (7-4);

9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-[1,2,4]триазол-3-іл)піперидин-1-ілметил]феніл]-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин (8-10);

9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)-3-(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (9-4);

3-(1*H*-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (9-5);

Трет-бутил[9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метилкарбамат(9-6);

[9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанол (9-7);

5-[9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он (9-8);

3-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (9-9);

3-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-іл-9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (9-10);

9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (9-11);

3-імідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл-9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (9-12);

9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (9-13);

3-(1*H*-бензімідазол-6-іл)-9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин(9-14);

3-(1,5-диметил-1*H*-піразол-3-іл)-9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (9-15);

3-імідазо[1,2-*a*]піримідин-2-іл-9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (9-16);

5-[9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]піридин-2-амін(9-17);

9-феніл-3-піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин (9-18);

3-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин (9-19);

3-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-іл]піридин-2-амін (9-20);

4-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-іл]фенол (9-21);

3-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-іл]фенол (9-22);

2-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-іл]фенол (9-23);

1-[4-{3-(5-оксо-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]піперидин-4-карбоксамід (9-24);

1-[4-{3-імідазол[1,2-а]піридин-2-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]піперидин-4-карбоксамід (9-25);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піразин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин (10-4);

9-феніл-8-(4-{[4-(5-піримідин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)-3-(1Н-1,2,3-триазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин (11-4);

3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піримідин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин (12-1);

3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)-3-(1Н-1,2,3-триазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин (13-3);

3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піразин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин (13-4);

N-[2-(4-метил-1Н-імідазол-2-іл)етил]-N-[4-{3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}амін (13-5);

N¹-(2-гідроксифеніл)-N³-{4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}-бета-аланінамід (13-6);

1-[4-{3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]піперидин-4-карбоксамід (13-7);

5-[[4-{3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}аміно]метил]піридин-2-ол (13-8);

N¹,N¹,2,2-тетраметил-N³-{4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}пропан-1,3-діамін (13-9);

3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін (13-10);

2-фтор-3-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін (13-11);

2,2-дифтор-3-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін (13-12);

2,3-дигідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін (13-13);

4-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]циклогексанамін (13-14);

4-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]циклогексанамін (13-15);

3-гідрокси-2,2-диметил-N-{4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}пропан-1-амін (13-16);

3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін (13-17);

3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-а]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін (13-18);

3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(9-феніл-3-(1Н-1,2,3-триазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін (13-19);

трет-бутил[[8-(4-{[3-гідрокси-2,2-диметилпропіл]аміно]метил}феніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил]карбамат (13-20);

N-[4-{3-(амоніометил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}-3-гідрокси-2,2-диметилпропан-1-амін (13-21);

[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піразин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанол (14-3);

N³-{4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}-N¹-(2-гідроксифеніл)-бета-аланінамід (14-4);

(8-{4-[(циклогексиламіно)метил]феніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанол (14-5);

N³-{4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}-N¹-(4-гідроксифеніл)-бета-аланінамід (14-6);

[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанол (14-7);

1-[4-{3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил]піперидин-4-карбоксамід (14-8);

{8-[4-(1-аміноциклопропіл)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}метанол (15-2);
 1-[4-(9-феніл-3-піридин-4-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (16-3);
 1-[4-[3-(1-оксидопіридин-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-4);
 1-[4-(3,9-дифеніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (16-5);
 1-[4-[3-(4-фторфеніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-6);
 4-[8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]бензонітрил (16-7);
 4-(9-феніл-3-піримідин-4-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензиламін (16-8);
 1-[4-[3-(1-оксидопіридин-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-9);
 5-[8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]піридин-2-ол (16-10);
 1-[4-(9-феніл-3-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (16-11);
 4-(9-феніл-3-піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензиламін (16-12);
 1-[4-(9-феніл-3-піридин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (16-13);
 1-[4-(9-феніл-3-піразин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (16-14);
 1-[4-[9-феніл-3-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-15);
 1-[4-[9-феніл-3-(1,3-тіазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-16);
 1-[4-[9-феніл-3-(1H-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-17);
 1-[4-[3-(3-метил-1H-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-18);
 1-[4-[3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-19);
 1-[4-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-20);
 1-[4-[9-феніл-3-(1,2,5-тіадіазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-21);
 1-[4-[9-феніл-3-(1,2,3-тіадіазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-22);
 1-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-*a*]піримідин-3-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (16-23);
 {8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}метанамін (16-24);
 {8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}метанол (16-25);

1-[4-[9-феніл-3-(2,2,2-трифторетил)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-26);
 1-[4-[9-феніл-3-(1H-тетразол-1-ілметил)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-27);
 8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід (16-28);
 1-[4-[3-(1H-імідазол-1-ілметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-29);
 1-(4-[3-[(метилсульфоніл)метил]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-30);
 {8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}ацетонітрил (16-31);
 2-[8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]етанол (16-32);
 N-({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил)ацетамід (16-33);
 4-[3-(2-метилімідазо[1,2-*a*]піридин-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (16-34);
 1-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-*a*]піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (16-35);
 1-[4-(3-імідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (16-36);
 1-[4-[9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензізоксазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-37);
 1-[4-(3-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (16-38);
 1-[4-[3-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-39);
 1-[4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-40);
 4-[3-(1-метил-5-феніл-1H-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (16-41);
 1-[4-[9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотієн-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-42);
 1-[4-[3-(1-ізопропіл-1H-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-43);
 1-[4-[9-феніл-3-(1,4,5,6-тетрагідроциклопента[с]піразол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (16-44);
 1-(4-{9-феніл-3-[(28)-піролідин-2-іл][1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл]метанамін (16-45);
 4-[3-(1-аміноетил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (16-46);

1-{4-[3-(1H-імідазол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-47);
 1-{4-(3-циклопропіл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл}метанамін (16-48);
 1-{4-[9-феніл-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-49);
 1-{4-[3-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-50);
 1-{4-[3-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-51);
 4-[3-(1H-індол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (16-52);
 1-{4-[3-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-53);
 1-{4-[3-(3-метил-2H-3-лямбда⁵-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-54);
 4-[3-(6-хлорімідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (16-55);
 1-{4-[3-(1H-бензімідазол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-56);
 4-[3-(5-циклопропіл-4H-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (16-57);
 1-{4-[9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-58);
 4-[9-феніл-3-(3-феніл-1H-піразол-5-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (16-59);
 1-{4-[9-феніл-3-[3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл][1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-60);
 1-{4-[9-феніл-3-піразоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-61);
 1-{4-[3-(1-бензил-1H-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-62);
 1-{4-[9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-63);
 4-[9-феніл-3-(1-феніл-1H-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (16-64);
 1-{4-[9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-2-бензотієн-1-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-65);
 1-{4-[9-феніл-3-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-66);
 2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}пропан-2-амін (16-67);
 1-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}етан-1,2-діол (16-68);

4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}імідазолідин-2-он (16-69);
 (2R)-2-аміно-2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}етанол (16-70);
 (2R)-2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}-2-(метиламіно)етанол (16-71);
 1-{4-[3-(5-етилізоксазол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-72);
 5-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-он (16-73);
 6-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}-4,5-дигідропіридазин-3(2H)-он (16-74);
 6-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}піридазин-3(2H)-он (16-75);
 N-{4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}феніл}ацетамід (16-76);
 1-{4-[3-(4-феноксифеніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-77);
 1-{4-[3-(1H-бензімідазол-5-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-78);
 (4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}феніл)метанол (16-79);
 4-[3-(4-циклогексилфеніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (16-80);
 4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}-1,3-Дигідро-2H-імідазол-2-он (16-81);
 1-{4-[3-(4-метил-1H-імідазол-5-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-82);
 4-[9-феніл-3-(1-пропіл-1H-імідазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (16-83);
 1-{4-[3-(1-ізопропіл-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-84);
 1-{4-[3-(1-бутил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-85);
 1-{4-[3-імідазо[1,2-*a*]піримідин-2-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (16-86);
 5-({[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}метил)піридин-2-ол (17-3);
 1-(6-метоксипіридин-3-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]метанамін (17-4);
 N-[(2-метоксипіримідин-5-іл)метил]-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]амін (17-5);
 1-{4-(3-етил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл}метанамін (17-6);

1-[4-(9-феніл-3-пропіл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (17-7);
 N-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід (18-1);
 4-({[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}метил)фенол (19-1);
 1-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл)метанамін (20-1);
 9-феніл-3-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (21-4);
 1-[4-[3-(1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (22-3);
 1-[4-[9-феніл-3-(3H-лямбда⁴,3-тіазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (22-4);
 1-[4-[9-феніл-3-(1H-піразол-3-іл)-2H-4лямбда⁵-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл] феніл]метанамін (22-5);
 1-[4-[9-феніл-3-(1,3-тіазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (22-6);
 4-[9-феніл-3-(піролідин-1-ілметил)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (26-2);
 1-[4-[3-(азетидин-1-ілметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (26-3);
 1-({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил}піперидин-4-карбоксамід (26-4);
 1-[4-[3-(морфолін-4-ілметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (26-5);
 2-({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил}аміно)етанол (26-6);
 1-[4-[3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін (26-7);
 4-[9-феніл-3-(піперазин-1-ілметил)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (26-8);
 N-({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил)-M-метиламін (26-9);
 N-({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил)-N,N-диметиламін (26-10);
 [4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанол (28-1);
 {4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*ai*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл} метанол (28-2);
 1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанол (29-2);
 9-феніл-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (30-1);

3-метил-9-феніл-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (31-1);
 9-феніл-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-ол (32-1);
 1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропанамін (33-5);
 1-[4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]циклопропанамін (33-6);
 1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропанамін (33-7);
 1-[4-[9-феніл-3-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]циклопропанамін (33-8);
 1-[4-(9-феніл-3-піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропанамін (33-9);
 1-[4-[3-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]циклопропанамін (33-10);
 (1R)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанамін (34-5);
 (1R)-1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанамін (34-6);
 (1R)-1-[4-[9-феніл-3-(5-піридин-2-іл-1H-піразол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]етанамін (35-1);
 (1R)-1-[4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]етанамін (35-2);
 (1R)-1-[4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]етанамін (35-3);
 (1R)-1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанамін (35-4);
 (1R)-1-[4-(3-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанамін (35-5);
 (1R)-1-[4-(9-фетл-3-піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанамін (35-6);
 (1R)-1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-1-амін (36-1);
 2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-2-амін (37-4);
 2-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-2-амін (38-1);
 3-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піридин (39-1);
 N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-5-піридин-4-іл-2-фурамід (39-2);
 N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-5-піридин-3-іл-2-фурамід (39-3);
 N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-5-піридин-3-іл-1H-пірол-3-карбоксамід (39-4);

2-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід (39-5);

трет-бутил{2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетилкарбамат (39-6);

4-(2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно)-2-оксоетилморфолін (39-7);

2-[4-(3-метил-9-феніл [1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетанамін (39-8);

4-(2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно)-2-оксоетилпіридин (39-9);

2,4-дигідрокси-6-(2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно)-2-оксоетилпіримідин (39-10);

2-(2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно)-2-оксоетилпіридин (39-11);

3-(2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно)-2-оксоетилпіридин (39-12);

N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-піразин-2-ілацетамід (39-13);

3-метил-9-феніл-8-[4-({(піридин-3-іламі-но)карбоніл]аміно}метил)феніл][1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (39-14);

2-(2-гідроксифеніл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід (39-15);

2-(3-гідроксифеніл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід (39-16);

2-(4-гідроксифеніл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід (39-17);

2-(3,4-дигідроксифеніл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід (39-18);

N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-фенілацетамід (39-19);

3-метил-9-феніл-8-(4-({(піридин-3-ілкарбоніл)аміно}метил)феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (39-20);

2-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]бензамід (39-21);

2-(4-гідроксифеніл)-2-метил-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропанамід (39-22);

метил-4-[4-(3-метил-9-фетл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-4-оксобутаноат (39-23);

2-гідрокси-N-(2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно)-2-оксоетилбензамід (39-24);

N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-(5-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)ацетамід (39-25);

3-метил-9-феніл-8-(4-({(хінолін-3-ілкарбоніл)аміно}метил)феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (39-26);

N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-(4-оксохіназолін-3(4Н)-іл)ацетамід (39-27);

N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-(2-оксо-1,3-бензоксазол-3(2Н)-іл)ацетамід (39-28);

8-(4-({(1Н-бензімідазол-1-ілацетил)аміно}метил)феніл)-3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (39-29);

8-(4-({(1Н-бензімідазол-2-ілацетил)аміно}метил)феніл)-3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (39-30);

2-(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід (39-31);

2-(1Н-індазол-1-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід (39-32);

2-(5,6-диметил-4-оксотієно[2,3-*d*]тримідин-3(4Н)-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід (39-33);

3-метил-8-[4-({(6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)карбоніл]аміно}метил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (39-34);

2-(6-хлорпіридин-3-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід (39-35);

3-ціано-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропанамід (39-36);

3-метил-9-феніл-8-(4-({(3-піридин-3-ілпропано-іл)аміно}метил)феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (39-37);

3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-({(піридин-3-ілацетил)аміно}метил)феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (39-38);

9-феніл-3-піразоло[1,5-*a*]піримідин-3-іл-8-(4-({(піридин-3-ілацетил)аміно}метил)феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (39-39);

N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід (39-40);

N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)-N-[4-(3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-(4-оксохіназолін-3(4Н)-іл)ацетамід (39-41);

трет-бутил{2-[4-(3-({(трет-бутоксикарбоніл)аміно}метил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]}(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно}-2-оксоетилкарбамат (39-42);

3-метил-9-феніл-8-(4-{1-[(піридин-3-ілаце-тил)аміно]циклопропіл}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (39-43);

3-метил-9-феніл-8-(4-{1-[(хінолін-3-ілкарбоніл)аміно]циклопропіл}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин (39-44);

N-{1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропіл}-2-(4-оксохіназолін-3(4H)-іл)ацетамід (39-45);

3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{1-[(піридин-3-ілацетил)аміно]циклопропіл}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин (39-46);

N-((1R)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил)-2-піридин-3-ілацетамід (39-47);

N-((1R)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил)ацетамід (39-48);

N-((1R)-1-[4-{3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл]етил)-2-піридин-3-ілацетамід (39-49);

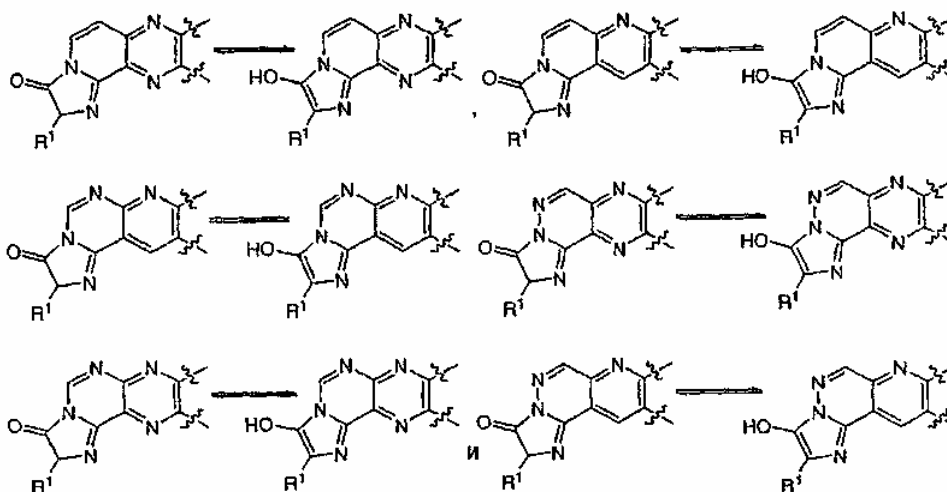
N-{1-метил-1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил}ацетамід (39-50); і

N-{1-метил-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил}ацетамід (39-51);

або їх фармацевтично прийнятні солі або стереоізомери.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть мати асиметричні центри, хіральні осі й хіральні площини (як описано в: E.L. Eliel and S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, pp. 1119-1190), і зустрічаються у вигляді рацематів, рацемічних сумішей і у вигляді окремих діастереомерів з усіма можливими ізомерами і їхніми сумішами, включаючи оптичні ізомери, причому всі такі стереоізомери включені до даного винаходу.

Крім того, сполуки, розкриті в даному описі, можуть існувати у вигляді таутомерів, і мається на увазі, що обидві таутомерні форми включені в обсяг винаходу, навіть якщо зображена тільки одна таутомерна структура. Наприклад, в обсяг даного винаходу входять наступні сполуки:



Тетразоли існують у вигляді суміші 1H/2H-таутомерів. Таутомерні форми залишку тетразолу також входять в обсяг даного винаходу.

Коли будь-яка змінна (наприклад R^2 , і т.д.) зустрічається більше одного разу в будь-якому компоненті, її визначення для кожного випадку є незалежним від визначення в будь-якому іншому випадку. Також комбінації замісників і змінних припустимі сполук. Лінії, зображені такими, що проходять всередину циклічних систем від замісників, означають, що вказаний зв'язок може бути утворений з будь-яким заміщуванням атомом у циклі. Якщо кільцева система є біциклічною, то розуміють, що зв'язок утворений з будь-яким придатним атомом у будь-якому циклі біциклічного залишку.

Зрозуміло, що фахівець у даній галузі може включити один або декілька атомів кремнію (Si) у сполуки згідно з даним винаходом замість одного або декількох атомів вуглецю з одержанням сполук, які є хімічно стабільними і які можуть бути легко синтезовані способами, відомими в даній

галузі, з легко доступних вихідних речовин. Атоми вуглецю та кремнію відрізняються своїми ковалентними радіусами, що призводить до розбіжностей у довжині зв'язку й просторовому розташуванні при порівнянні аналогічних зв'язків C-елемента й Si-елемента. Вказані розбіжності призводять до ледве помітних змін розміру й форми кремнійвмісних сполук у порівнянні з вуглецевими сполуками. Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що розбіжності в розмірі й формі можуть призводити до ледь помітних або істотних змін ефективності, розчинності, відсутності не спрямованої до мішені активності, змін властивостей укладки і т.д. (Diass, J. O. et al. *Organometallics* (2006) 5: 1188-1198; Showell, G.A. et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (2006) 16: 2555-2558).

Зрозуміло, що фахівець у даній галузі може вибрати замісники й характер заміщення сполук згідно із даним винаходом, щоб одержати сполуки, які є хімічно стабільними і які можуть бути легко синтезовані способами, відомими в даній галузі, а

також способами, описаними нижче, з легко доступних вихідних речовин. Якщо замісник сам по собі заміщений більше ніж однією групою, то зрозуміло, що такі численні групи можуть бути в того самого атома вуглецю або в різних атомів вуглецю, за умови, що в результаті утворюється стабільна структура. Фразу «необов'язково заміщений одним або декількома замісниками» варто розуміти як еквівалентну фразі «необов'язково заміщений щонайменше одним замісником», і в таких випадках переважний варіант буде мати від нуля до чотирьох замісників, і більш переважний варіант буде мати від нуля до трьох замісників.

У використовуваному в даному описі змісті розуміється, що термін «алкіл» включає насичені аліфатичні вуглеводневі групи як з розгалуженням, так і з нерозгалуженим ланцюгом, які мають вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад, C_1 - C_{10} , як у виразі «(C_1 - C_{10})алкіл» за визначенням включає групи, які мають 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю, розташованих у лінійному або розгалуженому ланцюзі. Наприклад, «(C_1 - C_{10})алкіл», зокрема, включає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, ізобутил, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил і т.д.

Термін «циклоалкіл» означає моноциклічну насичену аліфатичну вуглеводневу групу, яка має вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад, «циклоалкіл» включає циклопропіл, метилциклопропіл, 2,2-диметилциклобутил, 2-етилциклопентил, циклогексил, і т.д.

«Алкоксигрупа» означає або циклічну, або нециклічну алкільну групу із вказаною кількістю атомів вуглецю, зв'язану кисневим містком. Тому термін «алкоксигрупа» охоплює визначення алкілу й циклоалкілу, наведені вище.

Якщо не вказана кількість атомів вуглецю, то термін «алкеніл» стосується неароматичного вуглеводневого радикала з нерозгалуженим ланцюгом, з розгалуженим ланцюгом або циклічного, який містить від 2 до 10 атомів вуглецю і щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Переважно є присутнім один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, і може бути присутніми до чотирьох неароматичних вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. Таким чином, «(C_2 - C_{10})алкеніл» означає алкенільний радикал, який має від 2 до 10 атомів вуглецю. Алкенільні групи включають етеніл, пропеніл, бутеніл, 2-метилбутеніл і циклогексеніл. Частина алкенільної групи, яка має нерозгалужений ланцюг, розгалужений ланцюг або є циклічною, може містити подвійні зв'язки й може бути заміщена, якщо вказана заміщена алкенільна група.

Термін «алкініл» стосується вуглеводневого радикала з нерозгалуженим ланцюгом, з розгалуженим ланцюгом або циклічного, який містить від 2 до 10 атомів вуглецю й щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Може бути присутнім до трьох вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків. Таким чином, «(C_2 - C_{10})алкініл» означає алкінільний радикал, що має від 2 до 10 атомів вуглецю. Алкінільні групи включають етиніл, пропініл, бутиніл, 3-метилбутиніл і т.д. Частина алкінільної групи, яка має нерозгалужений ланцюг, роз-

галужений ланцюг або є циклічною, може містити потрійні зв'язки і може бути заміщена, якщо вказана заміщена алкінільна група.

У деяких випадках замісники можуть бути визначені із вказуванням діапазону кількості атомів вуглецю, що включає нуль, наприклад (C_0 - C_6)алкіленарил. Якщо допустити, що арил являє собою феніл, то визначення буде включати феніл як такий, а також $-CH_2Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)Ph$ і т.д.

У використовуваному в даному описі змісті розуміють, що «арил» означає будь-який стабільний моноциклічний або біциклічний вуглецевий цикл, що має до 7 атомів у кожному циклі, при цьому щонайменше один цикл є ароматичним. Приклади таких арильних груп включають феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл і біфеніл. У тих випадках, коли арильний замісник є біциклічним і один цикл є неароматичним, зрозуміло, що зв'язування відбувається за допомогою ароматичного циклу.

Термін гетероарил у використовуваному в даному описі змісті означає стабільну моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, що має до 7 атомів у кожному циклі, при цьому щонайменше один цикл є ароматичним і містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних із групи, що складається з O, N і S. Гетероарильні групи в обсязі даного визначення включають без обмеження: акридиніл, карбазоліл, цинолініл, хіноксалініл, піразоліл, індоліл, бензотриазоліл, фураніл, тієніл, бензотієніл, бензофураніл, хінолініл, ізохінолініл, оксазоліл, ізоксазоліл, індоліл, піразиніл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, тетрагідрохінолін. Як і у випадку визначення гетероциклу, наведеного нижче, також розуміють, що «гетероарил» включає N-оксидне похідне будь-якого азотовмісного гетероарилу. У тих випадках, коли гетероарильний замісник є біциклічним, і один цикл є неароматичним або не містить гетероатомів, зрозуміло, що зв'язування здійснюється за допомогою ароматичного циклу або за допомогою циклу, що містить гетероатоми, відповідно. Такі гетероарильні залишки у випадку замісника Q включають без обмеження: 2-бензімідазоліл, 2-хінолініл, 3-хінолініл, 4-хінолініл, 1-ізохінолініл, 3-ізохінолініл і 4-ізохінолініл.

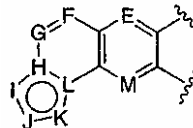
Термін «гетероцикл» або «гетероцикліл» у використовуваному в даному описі змісті означає 3-10-членний ароматичний або неароматичний гетероцикл, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних із групи, яка складається з O, N і S, і включає біциклічні групи. Отже «гетероцикліл» включає вказані вище гетероарили, а також їх дигідро- і тетрагідро-аналоги. Додаткові приклади «гетероциклілу» включають без обмеження наступні групи: бензоімідазоліл, бензоімідазолоніл, бензофураніл, бензофуразаніл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, карбазоліл, карболініл, цинолініл, фураніл, імідазоліл, індолініл, індоліл, індолазиніл, індазоліл, ізобензофураніл, ізоіндоліл, ізохіноліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, нафтіпіридиніл, оксадіазоліл, оксазоліл, оксазолін, ізоксазолін, оксетаніл, піраніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридопіридиніл, піридазиніл, піридил, піримідил, піроліл, хіназолініл, хіноліл, хіноксалініл, тетрагідропіраніл, тетразоліл,

тетразолопіридил, тіадіазоліл, тіазоліл, тієніл, триазоліл, азетидиніл, 1,4-діоксаніл, гексагідроазепініл, піперазиніл, піперидиніл, піридин-2-оніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, дигідробензоімідазоліл, дигідробензофураніл, дигідробензотіофеніл, дигідробензоксазоліл, дигідрофураніл, дигідроімідазоліл, дигідроіндоліл, дигідроізооксазоліл, дигідроізотіазоліл, дигідрооксадіазоліл, дигідрооксазоліл, дигідропіразиніл, дигідропіразоліл, дигідропіридиніл, дигідропіримідиніл, дигідропіроліділ, дигідрохінолініл, дигідротетразоліл, дигідротіадіазоліл, дигідротіазоліл, дигідротієніл, дигідротріазоліл, дигідрозазетидиніл, метилендіоксибензоїл, тетрагідрофураніл і тетрагідротієніл і їхні N-оксиди. Зв'язування гете-

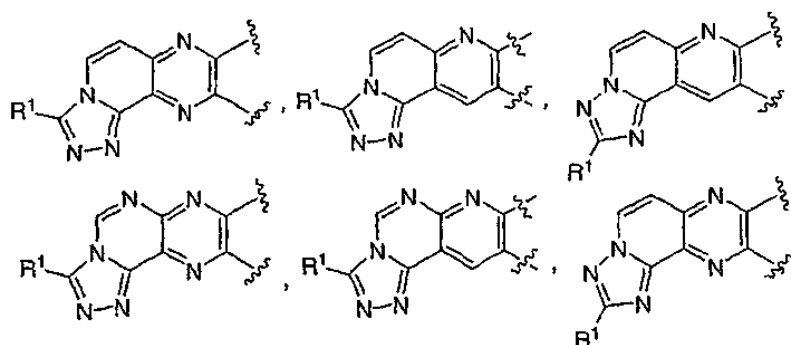
роциклільного замісника може відбуватися через атом вуглецю або через гетероатом.

Як буде зрозуміло фахівцям у даній галузі, мається на увазі, що «галоген» у використуваному в даному описі змісті включає хлор (Cl), фтор (F), бром (Br) і йод (I).

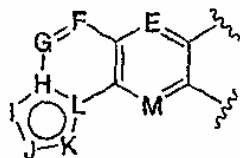
У варіанті формул A, B, C або D залишок, представлений формулою:



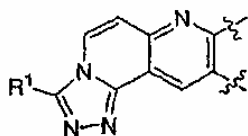
включає наступні структури, які є тільки ілюстративними, а не обмежувачими:



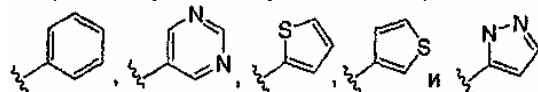
В іншому варіанті формул A, B, C або D залишок, зображений формулою:



являє собою:



В одному варіанті кільце Z вибране з фенілу й гетероциклілу. В іншому кільце Z вибране з



У ще одному варіанті кільце Z являє собою феніл.

В одному варіанті pH незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3.

У наступному варіанті pH незалежно дорівнює 0, 1 або 2.

В іншому варіанті pH незалежно дорівнює 1.

В одному варіанті g дорівнює 0, 1, 2 або 3.

У наступному варіанті g дорівнює 0, 1 або 2.

В іншому варіанті g дорівнює 1.

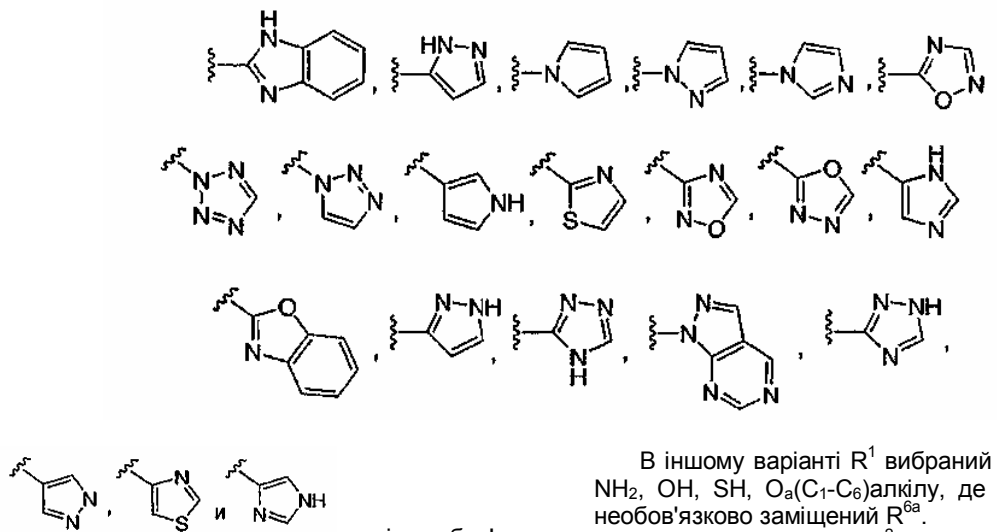
В одному варіанті Q вибраний з бензоімідазолілу, бензоімідазолонілу, бензофуранілу, бензофуразанілу, бензопіразолілу, бензотіазолілу, бензотіофенілу, бензоксазолілу, карбазолілу, карболінілу, цинолінілу, фуранілу, імідазолілу, індолінілу, індолілу, індолазинілу, індазолілу, ізобензофуранілу, ізоіндолілу, ізохінолілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, нафтіпіридинілу, оксадіазолілу, оксазолілу, оксазоліну, ізоксазоліну, оксетанілу, піранілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридопіридинілу, піридазинілу, піридилу, піримідилу, піроліділу, хіназолінілу, хінолілу, хіноксалінілу, тетрагідропіранілу, тетразолілу, тетразолопіридилу, тіадіазолілу, тіазолілу, тієнілу, триазолілу, азетидинілу, 1,4-діоксанілу, гексагідроазепінілу, піперазинілу, піперидинілу, піридин-2-онілу, піролідінілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, дигідробензоімідазолілу, дигідробензофуранілу, дигідробензотіофенілу, дигідробензоксазолілу, дигідрофуранілу, дигідроімідазолілу, дигідроіндолілу, дигідроізооксазолілу, дигідроізотіазолілу, дигідрооксадіазолілу, дигідрооксазолілу, дигідропіразинілу, дигідропіразолілу, дигідропіридинілу, дигідропіримідинілу, дигідропіроліділу, дигідрохінолілу, дигідротетразолілу, дигідротіадіазолілу, дигідротіазолілу, дигідротієнілу, дигідротріазолілу, дигідрозазетидинілу, метилендіоксибензоїлу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу і їхніх N-оксидів, необов'язково заміщених одним-трьома замісниками, вибраними з R^{6a}. Зв'язування гетероциклільного замісника може відбуватися за допомогою атома вуглецю або за допомогою гетероатома.

У наступному варіанті Q вибраний з 2-азепінону, бензімідазолілу, бензімідазолонілу, 2-

діазапінону, імідазолілу, 2-імідазолідинону, індолілу, ізохінолінілу, морфолінілу, піперидилу, піперазинілу, піридилу, піролідінілу, 2-піперидинону, 2-піримідинону, 2-піролідінону, хінолінілу, тетразолілу, тетрагідрофурилу, тетрагідроізохінолінілу і тієнілу, необов'язково заміщених одним-трьома

замісниками, вибраними з R^{6a} . Зв'язування гетероциклічного замісника може відбуватися за допомогою атома вуглецю або за допомогою гетероатома.

У ще одному варіанті, коли Q означає гетероциклі, Q вибраний з



які необов'язково заміщені одним-трьома замісниками, вибраними з R^{6a} .

У ще одному варіанті, коли Q означає гетероциклі, Q вибраний з, які необов'язково заміщені одним замісником, вибраним з R^{6a} .

В одному варіанті R^1 вибраний з оксогрупи, $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, O ($C=$) $_aO_b$ -арилу, $(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкенілу, O ($C=$) $_aO_b(C_2-C_{10})$ алкінілу, CO_2H , галогену, OH , $O_b(C_1-C_6)$ перфторалкілу, $(O=O)_aNR^7R^8$, CN , $(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$ циклоалкілу, $S(O)_2NR^7R^8$, SH , $S(O)_2(C_1-C_{10})$ алкілу і $(C\equiv O)_aO_b$ -гетероциклілу, де вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероциклі необов'язково заміщені R^{6a} .

В іншому варіанті R^1 вибраний з оксогрупи, $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, CO_2H , галогену, OH , CN , (C_1-C_6) алкоксигрупи, $S(O)_2NR^7R^8$, SH , $8(O)_2(C_1-C_{10})$ алкілу, $O(C=O)(C_1-C_6)$ алкілу й $N(R^b)_2$, де вказаний алкіл необов'язково заміщений R^{6a} .

В іншому варіанті R^1 вибраний з оксогрупи, NH_2 , OH , SH , $O_a(C_1-C_6)$ алкілу, де вказаний алкіл необов'язково заміщений R^{6a} .

В одному варіанті R^1 вибраний з H , оксогрупи, $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, O ($C=$) $_aO_b$ -арилу, $(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкенілу, O ($C=$) $_aO_b(C_2-C_{10})$ алкінілу, CO_2H , галогену, OH , $O_b(C_1-C_6)$ перфторалкілу, $(C=O)_aNR^7R^8$, CN , $(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$ циклоалкілу, $S(O)_2NR^7R^8$, SH , $S(O)_2(C_1-C_{10})$ алкілу й $(C\equiv O)_aO_b$ -гетероциклілу, де вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероциклі необов'язково заміщені R^{6a} .

В іншому варіанті R^1 вибраний з H , оксогрупи, $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, CO_2H , галогену, OH , CN , (C_1-C_6) алкоксигрупи, $S(O)_2NR^7R^8$, SH , $S(O)_2(C_1-C_{10})$ алкілу, $O(C=O)(C_1-C_6)$ алкілу й $N(R^b)_2$, де вказаний алкіл необов'язково заміщений R^{6a} .

В іншому варіанті R^1 вибраний з H , оксогрупи, NH_2 , OH , SH , $O_a(C_1-C_6)$ алкілу, де вказаний алкіл необов'язково заміщений R^{6a} .

В одному варіанті R^2 вибраний з оксогрупи, $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, O ($C=$) $_aO_b$ -арилу, $(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$ алкенілу, O ($C=$) $_aO_b(C_2-C_{10})$ алкінілу, CO_2H , галогену, OH , $O_b(C_1-C_6)$ перфторалкілу, $(C=O)_aNR^7R^8$, CN , $(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$ циклоалкілу, $S(O)_2NR^7R^8$, $S(O)_2(C_1-C_{10})$ алкілу та $(C\equiv O)_aO_b$ -гетероциклілу, де вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероциклі необов'язково заміщені R^b , OH , (C_1-C_6) алкоксигрупою, галогеном, CO_2H , CN , $O(C=O)(C_1-C_6)$ алкілом, оксогрупою і $N(R^b)_2$.

В іншому варіанті R^2 вибраний з оксогрупи, $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ алкілу, CO_2H , галогену, OH , CN , (C_1-C_6) алкоксигрупи, $O(C\equiv)$ (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_{10}) алкенілу й $N(R^b)_2$, де вказаний алкіл необов'язково заміщений R^b , OH , (C_1-C_6) алкоксигрупою, галогеном, CO_2H , CN , $O(C=O)(C_1-C_6)$ алкілом, оксогрупою і $N(R^b)_2$.

В одному варіанті R^3 вибраний з H , оксогрупи, $O_b(C_1-C_{10})$ алкілу, O_b -арилу, $O_b(C_2-C_{10})$ алкенілу, $O_b(C_2-C_{10})$ алкінілу, галогену, OH , $O_b(C_1-C_6)$ перфторалкілу, $(C=O)_aNR^7R^8$, CN , $(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$ циклоалкілу, $S(O)_mNR^7R^8$, SH , $S(O)_m(C_1-C_{10})$ алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклілу і $(C\equiv O)_aO_b$ -гетероциклілу, де вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероциклі необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^6 .

В іншому варіанті R^3 вибраний з (C_1-C_{10}) алкілу, арилу, (C_2-C_{10}) алкенілу, (C_2-C_{10}) алкінілу, галогену, NR^7R^8 , CN , (C_3-C_8) циклоалкілу, $S(O)_mNR^7R^8$, SH , $S(O)_m(C_1-C_{10})$ алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклілу й $(C=O)_aO_b$ -гетероциклілу, де вказаний алкіл, арил, алкеніл, алкініл, циклоалкіл і гетероциклі необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з R^6 .

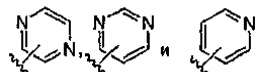
В іншому варіанті R^3 вибраний з (C_1-C_{10}) алкілу, при цьому вказаний алкіл необов'язково заміще-

ний одним-трьома замісниками, вибраними з NH_2 , OH , оксогрупи й галогени.

В іншому варіанті R^4 і R^5 означають H .

В одному варіанті, коли Q заміщений R^{6a} , вказаний R^{6a} є гетероциклілом, що необов'язково має до трьох замісників, вибраних з R^b , OH , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкоксигрупи}$, галогену, CO_2H , CN , $\text{O}_a(\text{C}=\text{O})_b(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, оксогрупи й $\text{N}(\text{R}^b)_2$.

В іншому варіанті, коли Q заміщений R^{6a} , вка-



заний R^{6a} вибраний з не-обов'язково заміщених 1-3 замісниками, вибраними з оксогрупи, OH , $\text{N}(\text{R}^b)_2$, галогену й $\text{O}_a(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$.

В одному варіанті R^b незалежно вибраний з H і $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$.

В одному варіанті формули J R^4 і R^5 незалежно означають H і CH_3 , або R^4 і R^5 можуть бути зв'язані з утворенням циклопропілу.

В обсяг даного винаходу включена вільна форма сполук формули A , а також їх фармацевтично прийнятні солі та стереоізомери. Деякі конкретні виділені сполуки, наведені в даному описі як приклади, являють собою протоновані солі аміних сполук. Термін «вільна форма» стосується аміних сполук у несольовій формі. Включені у винахід фармацевтично прийнятні солі включають не тільки окремі солі, наведені як приклади для конкретних сполук, описаних у даній публікації, але також всі типові фармацевтично прийнятні солі вільної форми сполук формули A . Вільна форма конкретної описаної сполуки у вигляді солі може бути виділена способами, відомими в даній галузі. Наприклад, вільна форма може бути відновлена обробкою солі придатним розведеним водним розчином основи, таким як розведений водний розчин NaOH , карбонату калію, аміаку й бікарбонату натрію. Вільні форми до деякої міри можуть відрізнятися від відповідних їм сольових форм за деякими фізичними властивостями, таким як розчинність у полярних розчинниках, але в інших відношеннях солі кислот і основ фармацевтично еквівалентні відповідним вільним формам з метою винаходу.

Фармацевтично прийнятні солі пропонованих сполук можуть бути синтезовані із сполук згідно із даним винаходом, які містять залишок основи або кислоти, звичайними хімічними способами. Загалом, солі основних сполук одержують або іонообмінною хроматографією, або за допомогою взаємодії вільної основи зі стехіометричними кількостями або з надлишком необхідної утворюючої солі неорганічної або органічної кислоти в придатному розчиннику або різних комбінаціях розчинників. Подібним чином, солі кислотних сполук утворюють за допомогою взаємодії з придатною неорганічною або органічною основою.

Таким чином, фармацевтично прийнятні солі сполук згідно з даним винаходом включають звичайні нетоксичні солі сполук згідно із даним винаходом, які утворені при взаємодії сполуки відповідно до винаходу у вигляді основи з неорганічною або органічною кислотою. Наприклад, звичайні нетоксичні солі включають солі, отримані з неор-

ганічних кислот, таких як хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна, азотна і тому подібні, а також солі, отримані з органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, стеаринова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, памова, малеїнова, гідроксималеїнова, фенілоцтова, глутамінова, бензойна, саліцилова, сульфамінова, 2-ацетоксibenзойна, фумарова, толуолсульфонова, метансульфонова, етандисульфонова, щавлева, ізетіонова, трифтороцтова (ТФО) і т.п.

У тому випадку, коли сполука згідно з даним винаходом є кислотною, термін «фармацевтично прийнятні солі» стосується солей, отриманих з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ, включаючи неорганічні основи й органічні основи. Солі, отримані з неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, тривалентного заліза, двовалентного заліза, літію, магнію, тривалентного марганцю, двовалентного марганцю, калію, натрію, цинку й тому подібні. Особливо переважними є солі амонію, кальцію, магнію, калію й натрію. Солі, отримані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи заміщені аміни, які зустрічаються в природі, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, таких як смоли на основі аргініну, бетаїну, кофеїну, холіну, $\text{N,N'$ -дибензил етилендіаміну, діетиламіну, 2-діетиламіноетанолу, 2-диметиламіноетанолу, етаноламіну, етилендіаміну, N -етилморфоліну, N -етилпіперидину, глюкаміну, глюкозаміну, гістидину, гідрабаміну, ізопропіламіну, лізину, метилглюкаміну, морфоліну, піперазину, піперидину, поліамінової смоли, прокаїну, пуринів, теоброміну, триетиламіну, триметиламіну, трипропіламіну, трометаміну й т.п.

Отримання фармацевтично прийнятних солей, описаних вище, та інших типових фармацевтично прийнятних солей більш повно описані в Berg et al., «Pharmaceutical Salts», J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1-19.

Також буде зазначено, що сполуки згідно із даним винаходом, можуть являти собою внутрішні солі або цвіттеріони, тому що у фізіологічних умовах депротонований кислотний залишок у сполуці, такий як карбоксильна група, може бути аніонним, і такий електронний заряд потім може бути внутрішньо збалансований катіонним зарядом протонованого або алкілизованого основного залишку, такого як четвертинний атом азоту.

Застосовність

Сполуки згідно з даним винаходом є інгібіторами активності Akt і в такий спосіб застосовні для лікування злоякісної пухлини, зокрема злоякісних пухлин, пов'язаних з ненормальною активністю Akt і таких клітинних мішеней Akt, що знаходяться нижче у каскаді. Такі злоякісні пухлини включають без обмеження рак яєчника, підшлункової залози, молочної залози і простати, а також злоякісні пухлини (включаючи гліобластому), при яких мутує пухлинний супресор PTEN (CHeng et al, Proc. Natl. Acad. Sci. (1992) 89: 9267-9271; Cheng et al, Proc. Natl. Acad. Sci. (1996) 93: 3636-3641; Bellacosa et al., Int. J. Cancer (1995) 64: 280-285; Nakatani et al,

J. Biol. Chem. (1999) 274: 21528-21532; Graff, Expert. Opin. Ther. Targets (2002) 6(1): 103-113; i Yamada and Araki, J. Cell Science. (2001) 114: 2375-2382; Mischel and Cloughesy, Brain Pathol. (2003) 13(1): 52-61).

Сполуки, композиції і способи, запропоновані у винаході, застосовні для лікування злоякісної пухлини. Злоякісні пухлини, які можна лікувати сполуками, композиціями й способами відповідно до винаходу, включають без обмеження: злоякісні пухлини серця: саркому (ангіосаркому, фібросаркому, рабдоміосаркому, ліпосаркому), міксому, рабдоміому, фіброму, ліпому й тератому; легенів: бронхогенну карциному (плоскоклітинну, недиференційовану дрібноклітинну, недиференційовану великоклітинну, аденокарциному), альвеолярну (бронхіолярну) карциному, аденому бронхів, саркому, лімфому, хондроматозну гаммартому, мезотеліому; шлунково-кишкового тракту: стравоходу (плоскоклітинну карциному, аденокарциному, лейоміосаркому, лімфому), шлунка (карциному, лімфому, лейоміосаркому), підшлункової залози (аденокарциному протоки, інсуліному, глюкагоному, гастриному, карциноїдні пухлини, віпому), тонкого кишечника (аденокарциному, лімфому, карциноїдні пухлини, саркому Капоші, лейоміому, гемангіому, ліпому, нейрофіброму, фіброму), товстого кишечника (аденокарциному, тубулярну аденому, ворсинчасту аденому, гаммартому, лейоміому), ободової кишки, ободової і прямої кишки, прямої кишки; сечостатевого тракту: нирок (аденокарциному, пухлину Вільма [нефробластоми], лімфому, лейкоз), сечового міхура та уретри (плоскоклітинну карциному, перехідно-клітинну карциному, аденокарциному), простати (аденокарциному, саркому), сім'яників (семініому, тератому, ембріональну карциному, тератоканциному, хоріокарциному, саркому, інтерстиційно-клітинну карциному, фіброму, фіброаденому, аденоматоїдну пухлину, ліпому); печінки: гепатому (гепатоклітинну карциному), холангіокарциному, гепатобластоми, ангіосаркому, гепатоклітинну аденому, гемангіому; кісток: остеогенну саркому (остеосаркому), фібросаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитому, хондросаркому, саркому Евінга, злоякісну лімфому (ретикуюклітинну саркому), множинну мієлому, злоякісну гігантклітинну пухлину, хордому, остеохондрому (кістково-хрящовий екзостоз), доброякісну хондрому, хондробластоми, хондроміксифіброму, остеοїдну остеому й гігантклітинні пухлини; нервової системи: черепа (остеоми, гемангіому, гранулему, ксантому, деформуючий остеїт), оболонки мозку (менінгіому, менінгіосаркому, гліоматоз), головного мозку (астроцитому, медулобластоми, гліому, епендіому, герміному [пінеалому], гліобластоми, олігодендрогліому, шваному, ретинобластоми, уроджені пухлини), нейрофіброму спинного мозку, менінгіому, гліому, саркому); гінекологічні: матки (ендометріальну карциному), шийки матки (карциному шийки матки, передпухлинну дисплазію шийки матки), яєчників (карциному яєчників [серозну цистаденокарциному, мукоїдну цистаденокарциному, некласифіковану карциному], пухлини гранульозно-текальних клітин, пухлини клітин Сертолі-Лейдіга, дисгерміному, злоякісну

тератому), вульви (плоскоклітинну карциному, внутрішньоепітеліальну карциному, аденокарциному, фібросаркому, меланому), піхви (світлоклітинну карциному, плоскоклітинну карциному, змішану мезодермальну пухлину (ембріональну рабдоміосаркому), фалопієвих труб (карциному); гематологічні: крові (мієлоїдний лейкоз [гострий і хронічний], гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинну мієлому, мієлодиспластичний синдром), хворобу Ходжкіна, неходжкінську лімфому [злоякісну лімфому]; шкіри: злоякісну меланому, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному, саркому Капоші, синдром диспластичного невуса, ліпому, ангіому, дерматофіброму, келоїди, псоріаз; і надниркових залоз¹ нейробластоми. Таким чином, термін «злоякісна клітина», який зустрічається в даному описі, включає клітину, уражену кожним із вказаних вище станів.

Злоякісні пухлини, які можна лікувати сполуками, композиціями й способами відповідно до винаходу, включають без обмеження: рак молочної залози, простати, ободової кишки, прямої і ободової кишки, легені, головного мозку, сім'яників, шлунка, підшлункової залози, шкіри, тонкого кишечника, товстого кишечника, горла, голови й шиї, ротової порожнини, кістки, печінки, сечового міхура, нирки, щитоподібної залози й крові.

Злоякісні пухлини, які можна лікувати сполуками, композиціями й способами відповідно до винаходу, включають рак молочної залози, ободової кишки, (прямой і ободової кишки) і легені.

Злоякісні пухлини, які можна лікувати сполуками, композиціями й способами відповідно до винаходу, включають рак молочної залози, ободової кишки, (прямой і ободової кишки) і легені.

Злоякісні пухлини, які можна лікувати сполуками, композиціями й способами відповідно до винаходу, включають лімфому й лейкоз.

Передача сигналу Akt регулює множинну важливих стадій ангіогенезу. Shiojima and Walsh, Circ. Res. (2002) 90: 1243-1250. Застосування інгібіторів ангіогенезу для лікування злоякісної пухлини відомо з літератури, див., наприклад J. Rak et al. Cancer Research, 55: 4575-4580, 1995 і Dredge et al., Expert Opin. Biol. Ther. (2002) 2(8): 953-966. Роль ангіогенезу в розвитку злоякісної пухлини показана у випадку багатьох типів злоякісних пухлин і тканин: карциноми молочної залози (G. Gasparini and A.L. Harris, J. Clin. Oncol, 1995, 13: 765-782; M. Toi et al., Japan. J. Cancer Res., 1994, 85: 1045-1049); карцином сечового міхура (A.J. Dickinson et al., Br. J. Urol, 1994, 74: 762-766); карциноми ободової кишки (L.M. Ellis et al., Surgery, 1996, 120(5): 871-878); і пухлини ротової порожнини (J.K. Williams et al., Am. J. Surg., 1994, 168: 373-380). Інші злоякісні пухлини включають пухлини на пізній стадії, лейкоз ворсистих клітин, меланому, рак голови й шиї на пізній стадії, метастатичний нирково-клітинний рак, неходжкінську лімфому, метастатичний рак молочної залози, аденокарциному молочної залози, меланому на пізній стадії, рак підшлункової залози, шлунка, гліобластоми,

рак легені, яєчника, недрібноклітинний рак легені, рак простати, дрібноклітинний рак легені, нирково-клітинну карциному, різні тверді пухлини, множинну мієлому, метастатичний рак простати, злоякісну гліому, рак нирок, лімфому, рефрактерне метастатичне захворювання, рефрактерну множинну мієлому, рак шийки матки, саркому Капоші, рецидивуючу анапластичну гліому й метастатичний рак ободової кишки (Dredge et al., Expert Opin. Biol. Ther. (2002) 2(8): 953-966). Таким чином, інгібітори Akt, розкриті в даній заявці, також застосовні для лікування вказаних пов'язаних з ангиогенезом злоякісних пухлин.

Пухлини, які піддалися неоваскуляризації, з більшою ймовірністю утворюють метастази. Дійсно, ангиогенез має важливе значення для росту пухлини й утворення метастазів. (S. P. Cunningham, et al., Can. Research, 61: 3206-3211 (2001)). Тому інгібітори Akt, розкриті в даній заявці, також застосовні для запобігання або зменшення метастазів пухлинних клітин.

Крім того, в обсяг винаходу включений спосіб лікування або профілактики захворювання, в яке залучений ангиогенез, який полягає у введенні ссавцеві, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом. Пов'язані з неоваскуляризацією захворювання очей являють приклад станів, при яких більша частина кінцевого ушкодження тканини може бути пояснена аномальним проростанням кровоносних судин в око (див. WO 00/30651, опубліковану 2 червня 2000). Небажане проростання може бути запущено ішемічною ретинопатією, наприклад, у результаті діабетичної ретинопатії, ретинопатії, викликані передчасними пологами, оклюзією вен сітківки й т.д., або дегенеративними захворюваннями, такими як хороїдальна неоваскуляризація, яка спостерігається у випадку вікової дегенерації жовтої плями. Тому інгібування росту кровоносних судин введенням сполук відповідно до винаходу запобігає проростанню кровоносних судин і дозволяє запобігати або лікувати захворювання, в які залучений ангиогенез, такі як захворювання очей, подібні до васкуляризації сітківки, діабетичної ретинопатії, вікової дегенерації жовтої плями й т.п.

Крім того, в обсяг винаходу включений спосіб лікування або профілактики незлоякісного захворювання, в яке залучений ангиогенез, включаючи без обмеження: очних хвороб (такі як васкуляризація сітківки, діабетична ретинопатія і вікова дегенерація жовтої плями), атеросклероз, артрит, псоріаз, ожиріння й хвороба Альцгеймера (Dredge et al., Expert Opin. Biol. Ther. (2002) 2(8): 953-966). В іншому варіанті спосіб лікування або профілактики захворювання, в які залучений ангиогенез, включає спосіб лікування або профілактики: очних хвороб (такі як васкуляризація сітківки, діабетична ретинопатія й вікова дегенерація жовтої плями), атеросклерозу, артриту й псоріазу.

Крім того, в обсяг винаходу включений спосіб лікування гіперпроліферативних розладів, таких як рестеноз, запалення, автоімунні захворювання та алергія/астма.

В обсяг даного винаходу також включене застосування сполук відповідно до винаходу для покриття стентів і тому застосування даних сполук на покритих ними стентах для лікування й/або профілактики рестенозу (WO 03/032809).

Крім того, в обсяг даного винаходу включене застосування сполук відповідно до винаходу для лікування й/або профілактики остеоартриту (WO 03/035048).

Крім того, в обсяг винаходу включений спосіб лікування гіперінсулінізму.

Сполуки відповідно до винаходу також застосовні для одержання лікарського засобу, який застосовний для лікування описаних вище захворювань, зокрема злоякісної пухлини.

В одному варіанті здійснення винаходу запропонована сполука є вибіркоким інгібітором, інгібувальна ефективність якого залежить від РН-домену. У даному варіанті сполука проявляє знижену інгібувальну активність *in vitro* або відсутність інгібувальної активності *in vitro* проти вкорочених білків Akt, в яких відсутні РН-домени.

У наступному варіанті сполука згідно з даним винаходом вибрана із групи, що складається з вибіркового інгібітора Akt1, вибіркового інгібітора Akt2 і вибіркового інгібітора Akt1 і Akt2.

В іншому варіанті сполука згідно з даним винаходом вибрана із групи, що складається з вибіркового інгібітора Akt1, вибіркового інгібітора Akt2, вибіркового інгібітора Akt3 і вибіркового інгібітора двох із трьох ізоформ Akt.

В іншому варіанті сполука згідно з даним винаходом є вибіркоким інгібітором всіх трьох ізоформ Akt, але не є інгібітором однієї, двох або всіх таких ізоформ Akt, які були модифіковані з видаленням РН-домену, шарнірної ділянки або одночасно РН-домену й шарнірної ділянки.

Даний винахід, крім того, стосується способу інгібування активності Akt, що міститься у собі введення потребуючому цього ссавцеві фармацевтично ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути введені ссавцем, включаючи людину, або окремо, або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями, ексципієнтами або розріджувачами у фармацевтичній композиції відповідно до стандартної фармацевтичної практики. Сполуки можуть бути введені перорально або парентерально, включаючи внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревинний, підшкірний, ректальний і місцевий шляхи введення.

Фармацевтичні композиції, які містять активний інгредієнт, можуть бути у формі, що придатна для перорального застосування, наприклад у вигляді таблеток, пігулок, коржів, водних і масляних суспензій, диспергованих порошків або гранул, емульсій, твердих і м'яких капсул або сиропів або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути отримані будь-яким способом, відомим у даній галузі для виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або декілька агентів, вибраних із групи, що складається з підсолоджувачів, коригентів, барвників і консервантів, щоб одержати

якісні та приємні на смак фармацевтичні препарати. Таблетки містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами, які придатні для виробництва таблеток. Вказаними ексципієнтами можуть бути, наприклад інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі і дезінтегруючі засоби, наприклад мікрокристалічна целюлоза, натрій-кроскармелоза, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні агенти, наприклад крохмаль, желатин, полівінілпіролідон або аравійська камедь, і ковзні агенти, наприклад стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без покриття або можуть бути покриті відомими способами, щоб замаскувати неприємний смак лікарського засобу або уповільнити розщеплення та всмоктування в шлунково-кишковому тракті й тим самим забезпечити безперервну дію протягом більш тривалого періоду часу. Наприклад, можна використовувати розчинну у воді речовину, яка маскує смак, таку як гідроксипропілметилцелюлоза або гідроксипропілцелюлоза або уповільнюючу речовину, така як етилцелюлоза, ацетат-бутират целюлози.

Препарати для перорального застосування також можуть бути запропоновані у вигляді твердих желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з інертним розріджувачем, наприклад карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з водорозчинним носієм, таким як поліетиленгліколь або масляне середовище, наприклад арахісова олія, рідкий парафін або оливкова олія.

Водні суспензії містять активну речовину в суміші з ексципієнтами, що придатні для виробництва водних суспензій. Такими ексципієнтами є суспендувальні агенти, наприклад натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і аравійська камедь; диспергуювальними агентами або зволожувачами можуть бути фосфатиди, що зустрічається в природі, наприклад лецитин, або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад поліоксіетиленстеарат, або продукти конденсації етиленоксиду з аліфатичними спиртами з довгими ланцюгами, наприклад гептадеаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними складними ефірами, отриманими з жирних кислот і гекситу, такі як моноолеат поліоксіетиленсорбіту, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними складними ефірами, отриманими з жирних кислот і гекситових ангідридів, наприклад моноолеат поліетиленсорбітану. Водні суспензії також можуть містити один або декілька консервантів, наприклад етил-, або н-пропіл-п-гідроксибензоат, один або декілька барвників, один або декілька коригентів і один або декілька підсолоджувачів, таких як сахароза, сахарин або аспартам.

Масляні суспензії можуть бути приготовлені суспендуванням активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад арахісовому олії, оливковій олії,

кунжутній олії або кокосовій олії, або в рослинній олії, такий як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загущувач, наприклад бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Можуть бути додані підсолоджувачі, такі як підсолоджувачі, вказані вище, і коригенти, щоб одержати приємний на смак пероральний препарат. У такі композиції як консервант може бути доданий антиоксидант, такий як бутильований гідроксіанізол або альфа-токоферол.

Дисперсні порошки й гранули, що придатні для одержання водної суспензії додаванням води, дозволяють одержувати активний інгредієнт у суміші з диспергуювальним агентом або зволожувачем, суспендувальним агентом і одним або декількома консервантами. Прикладами придатних диспергуювальних агентів або зволожувачів і суспендувальних агентів є агенти, вже вказані вище. Також можуть бути присутнім додаткові ексципієнти, наприклад підсолоджувачі, коригенти й барвники. У такі композиції як консервант може бути доданий антиоксидант, такий як аскорбінова кислота.

Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу також можуть бути у формі емульсії масла у воді. Масляною фазою може бути рослинна олія, наприклад оливкова олія або арахісова олія, або мінеральне масло, наприклад рідкий парафін, або їх суміші. Придатними емульгаторами можуть бути фосфатиди, що зустрічаються в природі, наприклад лецитин сої, і складні ефіри або неповні складні ефіри, отримані з жирних кислот і гекситових ангідридів, наприклад моноолеат сорбітану, і продукти конденсації вказаних неповних складних ефірів з етиленоксидом, наприклад моноолеат поліоксіетиленсорбітану. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі, коригенти, консерванти й антиоксиданти.

Сиропи та еліксири можуть бути приготовлені з підсолоджувачами, наприклад гліцерином, пропіленгліколем, сорбітом або сахарозою. Такі препарати також можуть містити засоби, що зменшують подразнення, консерванти, коригенти й барвники та антиоксиданти.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильних ін'єкційних водних розчинів. До прийнятних наповнювачів і розчинників, які можна використовувати, відносяться вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію.

Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильну ін'єкційну мікроемульсію «масло у воді», в якій активний інгредієнт розчинений у масляній фазі. Наприклад, активний інгредієнт може бути спочатку розчинений у суміші соєвої олії й лецитину. Потім масляний розчин вводять у суміш води й гліцерину і обробляють, утворюючи мікроемульсію.

Ін'єкційні розчини або мікроемульсії можуть бути введені в кровотік пацієнта за допомогою локальної болісної ін'єкції. Альтернативно перерахунок може бути введення розчину або мікроемульсії таким шляхом, який підтримує постійну концентрацію в циркулюючій крові сполуки згідно із даним винаходом. Щоб підтримувати таку постійну концентрацію можна використовувати пристрій для безперервної внутрішньовенної достав-

ки. Прикладом такого пристрою є внутрішньовенний насос Deltec CADD-PLUS™ модель 5400.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильної ін'єкційної водної або масляної суспензії для внутрішньом'язового й підшкірного введення. Така суспензія може бути приготовлена відповідно до відомого рівня техніки з використанням придатних диспергувальних агентів або зволожувачів і суспендувальних агентів, які були описані вище. Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному прийнятному для парентерального введення розріджувача або розчинника, наприклад у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Крім того, як розчинник або суспензійне середовище зазвичай використовують стерильні нелеткі масла. Для цього можна використовувати м'яке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для приготування ін'єкційних препаратів використовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Сполуки формули А також можна вводити у формі супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Такі композиції можуть бути приготувані змішуванням лікарського засобу з придатним не подразнюючим ексципієнтом, який є твердим при звичайних температурах, але стає рідким при ректальній температурі і тому буде плавитися в прямій кишці, вивільняючи лікарський засіб. Такі речовини включають олію какао, гліцеринізований желатин, гідрогенізовані рослинні олії, суміші поліетилєнглїколей з різною молекулярною масою й складні ефіри жирних кислот і поліетилєнглїколю.

Для місцевого застосування використовують креми, мазі, желе, розчини або суспензії й т.д., які містять сполуку формули А. (З метою такого застосування засобу для місцевого застосування включають засоби для промивання або полоскання ротової порожнини).

Сполуки згідно з даним винаходом можна вводити в інтраназальній формі за допомогою місцевого застосування придатних інтраназальних носіїв і пристроїв для доставки, або за допомогою трансдермальних шляхів, використовуючи форми трансдермальних шкірних пластирів, добре відомі фахівцям у даній галузі. У випадку введення у формі системи для трансдермальної доставки введення дози, зазвичай, буде безперервним, а не періодичним протягом схеми дозування. Сполуки згідно з даним винаходом також можна доставляти у вигляді супозиторія з використанням таких основ як олія какао, гліцеринізований желатин, гідрогенізовані рослинні олії, суміші поліетилєнглїколей з різними молекулярними масами й складні ефіри жирних кислот і поліетилєнглїколю.

У тому випадку, коли композицію згідно з даним винаходом вводять людині, добову дозу зазвичай буде визначати лікар, при цьому доза, як правило, буде варіювати відповідно до віку, маси та відповіді конкретного пацієнта, а також тяжкості симптомів у пацієнта.

Схема дозування із застосуванням сполук згідно з даним винаходом може бути вибрана відповідно до множини факторів, включаючи тип, вид,

вік, масу, стать й тип злоякісної пухлини, що піддається лікуванню; тяжкість (тобто стадію) злоякісної пухлини, що піддається лікуванню; шляхи введення; функціонування нирок і печінки пацієнта; і конкретна застосовувана сполука або її сіль. Звичайний лікар або ветеринар легко може визначити й призначити ефективну кількість лікарського засобу, необхідного для лікування, наприклад щоб запобігти, пригнітити (повністю або частково) або затримати прогресування хвороби.

Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом можна вводити в сумарній добовій дозі до 10000мг. Сполуки згідно з даним винаходом можна вводити один раз на добу (QD) або розділити на кілька доз за добу, наприклад два рази 3 на добу (BID) і три рази 3 на добу (TID). Сполуки згідно з даним винаходом можна вводити в сумарній добовій дозі до 10000мг, наприклад 2000мг, 3000мг, 4000мг, 6000мг, 8000мг або 10000мг, яку можна вводити один раз на добу або можна розділити на кілька доз у добу, як описано вище.

Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом можна вводити в сумарній добовій дозі до 1000мг. Сполуки згідно з даним винаходом можна вводити один раз на добу (QD) або розділити на кілька доз у добу, наприклад два рази 3 на добу (BID) і три рази 3 на добу (TID). Сполуки згідно з даним винаходом можна вводити в сумарній добовій дозі до 1000мг, наприклад 200мг, 300мг, 400мг, 600мг, 800мг або 1000мг, яку можна вводити у вигляді однієї дози на добу або можна розділити на кілька доз на добу, як описано вище.

Крім того, введення може бути безперервним, тобто щодня або періодично. Терміни «періодичний» або «періодично» у використовуваному в даному описі змісті означає припинення й початок або з регулярними, або нерегулярними інтервалами. Наприклад, періодичне введення сполуки згідно з даним винаходом може являти собою введення від одного до шести днів на тиждень або може означати введення циклами (наприклад, щоденне введення протягом від двох до восьми тижнів послідовно, потім період відпочинку без введення протягом періоду часу до одного тижня) або може означати введення через день.

Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можна вводити відповідно до схем, описаних вище, безперервно протягом декількох тижнів з наступним періодом відпочинку. Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом можна вводити відповідно до кожної зі схем, описаних вище, від двох до восьми тижнів, з наступним періодом спокою протягом одного тижня, або двічі на добу в дозі 100-500мг протягом трьох-п'яти днів на тиждень. В іншому конкретному варіанті сполуки згідно з даним винаходом можна вводити три рази 3 на добу протягом двох наступних один за одним тижнів з наступним одним тижнем відпочинку.

Будь-яка одна або декілька конкретних доз і схем дозування сполук згідно з даним винаходом також можуть бути застосовні до будь-якого одного або декількох терапевтичних засобів, які необхідно використовувати в комбінованій терапії (надалі називаного «другим терапевтичним засобом»).

Крім того, конкретна доза й схема дозування вказаного другого терапевтичного засобу також можуть варіювати, і оптимальна доза, схема дозування й шлях введення будуть визначатися на основі конкретного використовуваного другого терапевтичного засобу.

Зазвичай, шлях введення сполук згідно з даним винаходом не залежить від шляху введення другого терапевтичного засобу. В одному варіанті введення сполуки згідно з даним винаходом являє собою пероральне введення. В іншому варіанті введення сполуки згідно з даним винаходом є внутрішньовенним введенням. Таким чином, відповідно до вказаних варіантів сполуку згідно з даним винаходом вводять перорально або внутрішньовенно, а другий терапевтичний засіб можна вводити перорально, парентерально, внутрішньочеревинно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, трансдермально, під'язиково, внутрішньом'язово, ректально, трансбукально, інтраназально, за допомогою ліпосом, за допомогою інгаляції, вагінально, всередину ока, за допомогою місцевої доставки через катетер або стент, підшкірно, всередину жирової тканини, всередину суглобів, інтратекально або в дозованій формі повільного вивільнення.

Крім того, сполуку згідно з даним винаходом і другий терапевтичний засіб можна вводити тим самим способом введення, тобто засоби вводять, наприклад, перорально, внутрішньовенно. Однак в обсяг даного винаходу також входить введення сполуки згідно з даним винаходом одним способом введення, наприклад, перорально, а введення другого терапевтичного засобу іншим шляхом введення, наприклад, внутрішньовенно або будь-яким іншим способом введення, описаним вище.

Перша процедура лікування, введення сполуки згідно із даним винаходом, може мати місце перед другою процедурою лікування, тобто перед введенням другого терапевтичного засобу, після лікування другим терапевтичним засобом, одночасно з лікуванням другим терапевтичним засобом, або у вигляді комбінації вказаних вище схем. Наприклад, загальний період лікування може бути визначений відносно сполуки згідно із даним винаходом. Другий терапевтичний засіб можна вводити до лікування сполукою згідно з даним винаходом або після лікування сполукою згідно із даним винаходом. Крім того, протипухлинне лікування можна проводити під час періоду введення сполуки згідно із даним винаходом, але не обов'язково протягом усього періоду лікування сполукою згідно із даним винаходом.

Сполуки згідно з даним винаходом також застосовні в комбінації з терапевтичними, хіміотерапевтичними і протипухлинними засобами. Комбінації описаних у даній публікації сполук із терапевтичними, хіміотерапевтичними й протипухлинними засобами входять в обсяг винаходу. Приклади таких засобів можна знайти в *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams and Wilkins Publishers. Фахівцві в даній галузі буде зрозуміло, які комбінації засобів можуть бути застосовні, на основі

конкретних властивостей лікарських засобів і конкретної злоякісної пухлини. До таких засобів належать: модулятори рецепторів естрогенів, модулятори рецепторів андрогенів, модулятори рецепторів ретиноїдів, цитотоксичні/цитостатичні засоби, антипроліферативні засоби, інгібітори преніл-протеїн-трансферази, інгібітори HMG-CoA-редуктази й інші інгібітори ангиогенезу, інгібітори протеази ВІЛ, інгібітори зворотної транскриптази, інгібітори проліферації клітин і передачі сигналу життєздатності, бісфосфонати, інгібітори ароматази, терапевтичні засоби на основі мРНК, інгібітори γ -секретази, засоби, які негативно впливають на рецепторні тирозинкінази (RTK), і засоби, які заважають проходженню контрольних точок клітинного циклу. Сполуки згідно з даним винаходом особливо застосовні при спільному введенні із променевою терапією.

Термін «модулятори рецепторів естрогенів» стосується сполук, які заважають або інгібують зв'язування естрогену з рецептором, незалежно від механізму. Приклади модуляторів рецепторів естрогенів включають без обмеження тамоксифен, ралоксифен, ідоксифен, LY353381, LY117081, тореміфен, фулвестрант, 4-[7-(2,2-диметил-1-оксипропокси-4-метил-2-[4-[2-(1-піперидинил)етокси]феніл]-2Н-1-бензопіран-3-іл)феніл-2,2-диметилпропаноат, 4,4'-дигідроксибензофенон-2,4-динітрофенілгідрозон і SH646.

Термін «модулятори рецепторів андрогенів» стосується сполук, які заважають або інгібують зв'язування з рецептором, незалежно від механізму. Приклади модуляторів рецепторів андрогенів включає фінастерид і інші інгібітори 5α -редуктази, нілутамід, флутамід, бікалутамід, ліарозол і ацетат абіратерону.

Термін «модулятори рецепторів ретиноїдів» стосується сполук, які заважають або інгібують зв'язування ретиноїдів з рецептором, незалежно від механізму. Приклади таких модуляторів рецепторів ретиноїдів включають бексаротен, третиноїн, 13-цис-ретиноеву кислоту, 9-цис-ретиноеву кислоту, а-диформетилорнітин, ILX23-7553, транс-N-(4'-гідроксифеніл)ретинамід і N-4-карбоксифенілретинамід.

Термін «цитотоксичні/цитостатичні засоби» стосується сполук, які викликають клітинну загибель або інгібують проліферацію клітин головним чином за допомогою того, що безпосередньо заважають функціонуванню клітин або інгібують або заважають мітозу клітин, включаючи алкілувальні агенти, фактори некрозу пухлин, інтеркалятори, активовані гіпоксією сполуки, інгібітори мікротрубочок/агенти, стабілізуючі мікротрубочки, інгібітори мітотичних кінезинів, інгібітори деацетилази гістонів, інгібітори кіназ, залучених у проходження мітозу, інгібітори кіназ, залучених у шляхи сигнальної трансдукції факторів росту й цитокінів, антиметаболіти, модифікатори біологічної відповіді, гормональні/антигормональні терапевтичні засоби, гематопоетичні фактори росту, терапевтичні засоби, які направляються до мішені моноклональними антитілами, інгібітори топоізомераз, інгібітори про-

теосом, інгібітори убіквітинлігази та інгібітори кінази аутога.

Приклади цитотоксичних/цитостатичних засобів включають без обмеження сертенеф, кахектин, іфосфамід, тасонермін, лонідамін, карбоплатин, алтотреамін, преднімустин, дибромдуглицитол, ранімусти, фотемустин, недаплатин, оксаліплатин, темозоломід, гептаплатин, естрамусти, тозилат імпросульфату, трофосфамід, німусти, диброспідій хлорид, пумітепа, лобоплатин, сатраплатин, профіроміцин, цисплатин, ірофульвен, дексифосфамід, цис-аміндихлор(2-метилпіридин)платина, бензилгуанін, глусфосфамід, GPX100, (транс, транс, транс)-біс-мю-(гексан-1,6-діамін)-мю-[діамінплатина(II)]біс[діамін(хлор)платина(II)]тетрахлорид, діаризидиніспермін, триоксид миш'яку, 1-(11-додециламіно-10-гідроксидецил)-3,7-диметилксантин, зорубіцин, ідарубіцин, даунорубіцин, бісантрен, мітоксантрон, піраубіцин, пінафід, валрубіцин, амрубіцин, антинеопластон, 3'-дезаміно-3'-морфоліно-13-деоксо-10-гідроксикарміноміцин, анаміцин, галарубіцин, елінафід, MEN10755, (див. WO 00/50032), інгібітори кінази Raf (такі як Bay43-9006) і інгібітори mTOR (такі як CCI-779 Wyeth), такі як Bay43-9006) і інгібітори mTOR (такі як CCI-779 Wyeth).

Прикладом активованої гіпоксії сполуки є тирапазамін. Приклади інгібіторів протеосом включають без обмеження лактастатин і MLN-341 (Velcade).

Приклади інгібіторів мікротрубочок/стабілізуючих мікротрубочки агентів включають паклітаксел, сульфат віндезину, 3',4'-дидегідро-4'-дезоксид-8'-норвінкалейкобластин, доцетаксол, різоксин, доластатин, ізетіонат мівобуліну, ауристатин, цемадотин, RPR109881, BMS 184476, вінфлунін, криптофіцин, сульфонамід 2,3,4,5,6-пентафтор-N-(3-фтор-4-метоксифеніл)бензолу, ангидровінбластин, N,N-диметил-L-валіл-L-валіл-N-метил-L-валіл-L-пролін-L-пролін-трет-бутиламід, TDХ258, епотилони (див., наприклад, патенти США №6284781 і 6288237) і BMS188797. В одному варіанті епотилони не включені в групу інгібіторів мікротрубочок/стабілізуючих мікротрубочки агентів.

Деякими прикладами інгібіторів топоізомераз є топотекан, іпакапамін, іринотекан, рубітекан, 6-етоксипропіоніл-3',4'-0-екзо-бензиліден-шартрезин, 9-метокси-Ы₅K-диметил-5-нітропіразоло[3,4,5-k1]акридин-2-(6H)пропанамін, 1-аміно-9-етил-5-фтор-2,3-дигідро-9-гідрокси-4-метил-1H,12H-бензо[(1e)пірано[3',4':b,7]-індолізино[1,2b]хінолін-10,13(9H,15H)діон, луртотекан, 7-[2-(N-ізопропіламіно)етил]-(208)камптотецин, BNP1350, BNP1100, BN80915, BN80942, етопозид фосфат, теніпозид, собузоксан, 2'-диметиламіно-2'-дезоксіетопозид, GL331, M-[2-(диметиламіно)етил]-9-гідрокси-5,6-диметил-6H-піридо[4,3-b]карбазол-1-карбоксамід, асулакрин, (5a,5a,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(диметиламіно)етил]-N-метиламіно]етил]-5-[4-гідроокси-3,5-диметоксифеніл]-5,5a,6,8,8a,9-гексогідрофуоро(3',4':6,7)нафто(2,3-d)-1,3-діоксол-6-он, 2,3-(метилендіокси)-5-метил-7-гідрокси-8-метоксibenzo[c]фенантридин, 6,9-біс[(2-

аміноетил)аміно]бензо[g]ізохінолін-5,10-діон, 5-(3-амінопропіламіно)-7,10-дигідрокси-2-(2-гідроксіетиламінометил)-6H-піразоло[4,5,1-de]акридин-6-он, N-[1-[2-(діетиламіно)етиламіно]-7-метокси-9-оксо-9H-тіоксантен-4-ілметил]формамід, N-(2-(диметиламіно)етил)акридин-4-карбоксамід, 6-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-3-гідрокси-7H-індено[2,1-c]хінолін-7-он і димесна.

Приклади інгібіторів мітотичних кінезинів, і зокрема мітотичного кінезину KSP людини описані в публікаціях WO03/039460, WO03/050064, WO03/050122, WO03/049527, WO03/049679, WO03/049678, WO04/039774, WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776. В одному варіанті інгібітори мітотичних кінезинів включають без обмеження інгібітори KSP, інгібітори MKLP1, інгібітори CENP-E, інгібітори MCAK і інгібітори Rab6-KIFL.

Приклади «інгібіторів деацетилази гістонів» включають без обмеження SAHA, TSA, оксамфлатин, PXD101, MG98 і скриптаїд. Додаткове посилення на інші інгібітори деацетилази гістонів можна знайти в наступному рукописі; Miller, T.A. et al. J. Med. Chem. 46(24): 5097-5116 (2003).

«Інгібітори кіназ, залучених у проходження мітозу» включають без обмеження інгібітори кінази аутога, інгібітори Polo-подібних кіназ (PLK; зокрема інгібітори PLK-1), інгібітори bub-1 і інгібітори bub-R1. Прикладом «інгібітора кінази аутога» є VX-680.

«Антипроліферативні засоби» включають антисмислові олігонуклеотиди РНК і ДНК, такі як G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, і MX3001, і антиметаболіти, такі як еноцитабін, кармофур, тегафур, пентостатин, доксифлуридин, триметрексамат, флударабін, капецитабін, галоцитабін, окфосфат цитарабіну, гідрат фостеабін-натрію, ралтитрексед, палтитрексед, емітефур, тіазофуридин, децитабін, нолатрексед, пеметрексед, нелзарабін, 2'-дезоксид-2'-метиліденцитидин, 2'-фторметилден-2'-дезоксидцитидин, N-[5-(2,3-дигідробензофурил)сульфоніл]-N'-(3,4-дихлорфеніл)сечовину, N6-[4-дезоксид-4-[N2-[2(E),4(E)-тетрадекадієноіл]гліциламіно]-L-гліцеро-В-L-маногептопіранозил]аденін, алпідин, ектейнацидин, троксацитабін, 4-[2-аміно-4-оксо-4,6,7,8-тетрагідро-3H-піримідино[5,4-b][1,4]тіазин-6-іл-(8)-етил]-2,5-тієноіл-L-глутамінова кислота, аміноптерин, 5-фторурацил, аланозин, складний ефір 11-ацетил-8-(карбамоїлоксиметил)-4-форміл-6-метокси-14-окса-1,11-діазатетрацикло(7.4.1.0.0)-тетрадека-2,4,6-трієн-9-ілоцтової кислоти, свайнсонін, лометрексол, декстразоксан, метіоніназу, 2'-ціано-2'-дезоксид-N4-пальмітоїл-1-В-D-арабінофуранозилцитозин, тіосемікарбоазон 3-амінопіридин-2-карбоксальдегіду та трастузумаб.

Приклади терапевтичних засобів, які направляють до мішені моноклональним антитілом, включають терапевтичні засоби, які містять цитотоксичні агенти або радіоізотопи, пов'язані з моноклональним антитілом, специфічним відносно злоякісної клітини або специфічним стосовно клітини-мішені. Приклади включають Веххаг.

Термін «інгібітори HMG-CoA-редуктази» стосується інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-CoA-редуктази. Приклади інгібіторів HMG-CoA-редуктази, які можуть бути використані, включають без обмеження ловастатин (MEVACOR®; див. патенти США №№4231938, 4294926 і 4319039), симвастатин (ZOCOR®; див. патенти США №№4444784, 4820850 і 4916239), правастатин (PRAVACHOL®; див. патенти США №№4346227, 4537859, 4410629, 5030447 і 5180589), флувастатин (LESCOL®; див. патенти США №№5354772, 4911165, 4929437, 5189164, 5118853, 5290946 і 5356896), аторвастатин (LIPITOR®; див. патенти США №№5273995, 4681893, 5489691 і 5342952) і церивастатин (також відомий як ривастатин і BAYCHOL®; див. патент США №5177080). Структурні формули вказаних і додаткових інгібіторів HMG-CoA-редуктази, які можуть бути використані в способах відповідно до винаходу, описані на стор.87 в M. Yalpani, «Cholesterol Lowering Drugs», Chemistry and Industry, pp.85-89 (5 лютого 1996) і в патентах США №4782084 і 4885314. Термін інгібітор HMG-CoA-редуктази у використовуваному в даному описі змісті включає всі фармацевтично прийнятні форми лактону й відкритої кислоти (тобто форми, в якій лактонний цикл розкритий з утворенням вільної кислоти), а також форми солі та складного ефіру сполук, які мають інгібувальну активність відносно HMG-CoA-редуктази. і тому застосування таких форм у вигляді солей, складних ефірів, відкритої кислоти та лактону включено в обсяг даного винаходу.

Термін «інгібітор преніл-протеїн-трансферази» стосується сполуки, яка інгібує будь-який один або будь-яку комбінацію ферментів преніл-протеїн-трансфераз, включаючи фарнезил-протеїн-трансферазу (БРТау), геранілгераніл-протеїн-трансферазу типу I (GGPTазу-I), і геранілгераніл-протеїн-трансферазу типу II (GGPTазу II, також називану GGPTазою Rab).

Приклади інгібіторів преніл-протеїн-трансфераз можна знайти в наступних публікаціях і патентах: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, патенті США №5420245, патенті США №5523430, патенті США №5532359, патенті США №5510510, патенті США №5589485, патенті США №5602098, публікації Європейського патенту 0618221, публікації Європейського патенту 0675112, публікації Європейського патенту 0604181, публікації Європейського патенту 0696593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, патенті США №№ 5661152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, патенті США Ms 5571792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO

97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436 і патенті США №5532359. Як приклад опису ролі інгібітора преніл-протеїн-трансферази в ангіогенезі див. European J. Of Cancer, Vol.35, №9, pp. 1394-1401 (1999).

Термін «інгібітори ангіогенезу» стосується сполук, які інгібують утворення нових кровоносних судин, незалежно від механізму. Приклади інгібіторів ангіогенезу включають без обмеження інгібітори тирозинкіназ, такі як інгібітори тирозинкіназних рецепторів Flt-1 (VEGFR1) і Flk-1/KDR (VEGFR2), інгібітори епідермальних, отриманих з фібробластів або отриманих із тромбоцитів факторів росту, інгібітори MMP (матриксних металопротеаз), блокатори інтегринів, інтерферон-α, інтерлейкін-12, полісульфат пентозану, інгібітори циклооксигенази, включаючи нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), подібні аспірину і ібупрофену, а також вибіркові інгібітори циклооксигенази-2, подібні целекоксибу й рофекоксибу (PNAS, Vol.89, p.7384 (1992); JNCI, Vol.69, p.475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol.108, p.573 (1990); Anat. Rec, Vol.238, p.68 (1994); FEBS Letters, Vol.372, p.83 (1995); Clin. Orthop. Vol.313, p.76 (1995); J. Moī. Endocrinol, Vol.16, p.107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol.75, p.105 (1997); Cancer Res., Vol.57, p.1625 (1997); Cell, Vol.93, p.705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol.2, p.715 (1998); J. Biol Chem., Vol.274, p.9116 (1999)), стероїдні протизапальні засоби (такі як кортикостероїди, мінералокортикоїди, дексаметазон, преднізон, преднізолон, метилпред, бетаметазон), карбоксимідотриазол, комбретастатин А-4, скваламін, 6-О-хлорацетилкарбонілфумагілол, талідомід, ангіостатин, тропонін-1, антагоністи ангіотензину II (див. Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105: 141-145 (1985)), і антитіла до VEGF (див. Nature Biotechnology, Vol.17, pp.963-968 (October 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844 (1993); WO 00/44777; і WO 00/61186).

Інші терапевтичні засоби, які модулюють або інгібують ангіогенез, і також можуть бути використані в комбінації із сполуками згідно із даним винаходом, включають засоби, які модулюють або інгібують системи коагуляції й фібринолізу (див. огляд в Clin. Chem. La. Med. 38: 679-692 (2000)). Приклади таких засобів, які модулюють або інгібують шляхи коагуляції й фібринолізу, включають без обмеження гепарини (див. Thromb. Haemost. 80: 10-23 (1998)), низькомолекулярні гепарини та інгібітори карбоксипептидази U (також відомі як інгібітори активованого активним тромбіном інгібітора фібринолізу [TAFIa]) (див. Thrombosis Res. 101: 329-354 (2001)). Інгібітори TAFIa описані в заявках на видачу патенту США з реєстраційним №60/310927 (поданий 8 серпня 2001) і 60/349925 (поданий 18 січня 2002).

Термін «засоби, які заважають проходженню контрольних точок клітинного циклу» стосується сполук, які інгібують протеїнкінази, які передають сигнали контрольних точок клітинного циклу, тим самим сенсibiliзуючи злоякісну клітину до дії ДНК-пошкоджуючих агентів. Такі засоби включають інгібітори кіназ ATR, ATM, CHK1 і CHK2 і інгібітори кіназ cdk і cdc, і конкретними прикладами таких

Комбінації з іншими сполуками, які відрізняються від протипухлинних сполук, також застосовні в способах згідно із даним винаходом. Наприклад, комбінації заявлених сполук із агоністами PPAR- γ (тобто PPAR-гамма) і агоністами PPAR- δ (т.е. PPAR-дельта) застосовні для лікування деяких злоякісних хвороб. PPAR- γ і PPAR- δ є ядерними активованими проліфератором пероксисом рецепторами γ і δ . Експресія PPAR- γ на ендотеліальних клітинах і їхня участь в ангіогенезі описано в літературі (див. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31: 909-913; J. Biol. Chem. 1999; 274: 9116-9121; Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 2309-2317). Нещодавно було показано, що агоністи PPAR- γ

інгібують ангіогенну відповідь на VEGF *in vitro*; троглітазон і малеат росиглітазону інгібують розвиток неоваскуляризації сітківки в мишей. (Arch. Ophthalmol. 2001; 119: 709-717). Приклади агоністів PPAR-γ і агоністів PPAR-γ/α включають без обмеження тіазолідиндіони (такі як DRF2725, CS-011, троглітазон, росиглітазон і піоглітазон), фенофібрат, гемфіброзил, клофібрат, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, 2-[(5,7-дипропіл-3-трифторметил-1,2-бензізоксазол-6-іл)окси]-2-метилпропіонову кислоту (обговорювану в USSN 09/782856), і 2(R)-7-(3-(2-хлор-4-(4-фторфенокси)фенокси)пропокси)-2-етилхроман-2-карбонову кислоту (обговорювану в USSN 60/235708 і 60/244697).

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є застосування заявлених сполук у комбінації з генною терапією для лікування злоякісної пухлини. Огляд генетичної методики лікування злоякісної пухлини див. в Hall et al. (Am. J. Hum. Genet. 61: 785-789, 1997) і Kufe et al (Cancer Medicine, 5th Ed., pp.876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Генну терапію можна використовувати для доставки будь-якого пригнічуючого пухлину гена. Приклади таких генів включають без обмеження p53, що може бути доставлений за допомогою опосередкованого вірусом переносу генів (див наприклад патент США №6069134), антагоніст uPA/uPAR («Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice» Gene Therapy, August 1998; 5(8): 1105-13), і інтерферон гамма (J. Immunol. 2000; 164: 217-222).

Сполуки згідно з даним винаходом також можуть бути введені в комбінації з інгібітором уродженої полілікарської резистентності (MDR), зокрема MDR, пов'язаної з високими рівнями експресії білків-переносників. Такі інгібітори MDR включають інгібітори p-глікопротеїду (P-gp), такі як LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 і PSC833 (валсподар).

Сполуки згідно з даним винаходом можна використовувати разом із протиблювотними засобами для лікування нудоти або блювоти, включаючи гостру, відстрочену, пізню й очікувану блювоту, що може бути викликана застосуванням сполуки згідно з даним винаходом окремо або разом із променевою терапією. Для запобігання або лікування блювоти, сполуку згідно з даним винаходом можна використовувати разом з іншими протиблювотними засобами, особливо з антагоністами рецептора нейрокініну-1, антагоністами рецептора 5HT₃, такими як ондансетрон, гранісетрон, тропісетрон і затісетрон, агоністами рецептора GABA_B, такими як баклофен, кортикостероїдом, таким як декадрон (дексаметазон), кеналог, аристокорт, насалід, преферид, бенекортен або інші, такі як описані в патентах США №2789118, 2990401, 3048581, 3126375, 3929768, 3996359, 3928326 і 3749712, антидопамінергічним засобом, таким як фенотіазини (наприклад, прохлорперазин, флуфеназин, тіоридазин і мезоридазин), метоклопрамід або дронабінол. В іншому варіанті спільна терапія з протиб-

лювотним засобом, вибраним з антагоніста рецептора нейрокініну-1, антагоніста рецептора 5HT₃ і кортикостероїду пропонується для лікування або профілактики блювоти, що може бути результатом введення сполук згідно із даним винаходом.

Антагоністи рецептора нейрокініну-1, застосовувані разом із сполуками згідно з даним винаходом повно описані, наприклад, у патентах США №№5162339, 5232929, 5242930, 5373003, 5387595, 5459270, 5494926, 5496833, 5637699, 5719147; публікаціях Європейських патентів №№ EP 0360390, 0394989, 0428434, 0429366, 0430771, 0436334, 0443132, 0482539, 0498069, 0499313, 0512901, 0512902, 0514273, 0514274, 0514275, 0514276, 0515681, 0517589, 0520555, 0522808, 0528495, 0532456, 0533280, 0536817, 0545478, 0558156, 0577394, 0585913, 0590152, 0599538, 0610793, 0634402, 0686629, 0693489, 0694535, 0699655, 0699674, 0707006, 0708101, 0709375, 0709376, 0714891, 0723959, 0733632 і 0776893; міжнародних публікаціях патентів №№ WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 і 97/21702; і в британських публікаціях патентів №№ 2266529, 2268931, 269170, 2269590, 2271774, 2292144, 2293168, 2293169 і 2302689. Одержання таких сполук повно описано у вказаних вище патентах і публікаціях, які включені в даний опис у вигляді посилання.

В одному варіанті антагоніст рецептора нейрокініну-1, застосовуваного разом із сполуками згідно із даним винаходом, вибраний з 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(8)-(4-фторфеніл)-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну або його фармацевтично прийнятної солі, які описані в патенті США №5719147.

Сполуку згідно з даним винаходом також можна вводити з агентом, який застосовується для лікування анемії. Таким агентом для лікування анемії є, наприклад активатор рецептора еритропоезу тривалої дії (такий як епоетин альфа).

Сполуку згідно з даним винаходом також можна вводити з агентом, який застосовується для

лікування нейтропенії. Таким агентом для лікування нейтропенії є, наприклад, гематопоетичний фактор росту, що регулює продукцію й функціонування нейтрофілів, такий як колонієстимулюючий фактор гранулоцитів людини (G-CSF). Приклади G-CSF включають філграстим.

Сполуку згідно з даним винаходом також можна вводити з лікарським засобом, що підсилює імунологічну відповідь, таким як левамизол, ізопринозин і задаксин.

Сполука згідно з даним винаходом також може бути застосовна для лікування або профілактики злоякісної пухлини в комбінації з інгібіторами Pgr і/або BCRP, включаючи циклоспорин А, PSC833, GF120918, кремофор EL, фумітреморгін С, К0132, К0134, іреса, мезилат іматинібу, ЕКІ-785, СІ 1033, новобіоцин, діетилстилбестрол, тамоксифен, респерпін, VХ-710, трипростатин А, флавоноїди, ритонавір, саквінавір, нелфінавір, омепразол, хінідин, верапаміл, терфенадин, кетоконазол, ніфідепін, FK506, аміодарон, XR9576, індинавір, ампренавір, кортизол, тестостерон, LY335979, ОС 144-093, еритроміцин, вінкрисдин, дігосин і талінолол.

Сполука згідно з даним винаходом також може бути застосовна для лікування або профілактики злоякісної пухлини в комбінації з інгібіторами Pgr і/або BCRP, включаючи циклоспорин А, PSC833, GF120918, кремофор EL, фумітреморгін С, К0132, К0134, іреса, мезилат іматинібу, ЕКІ-785, СІ 1033, новобіоцин, діетилстилбестрол, тамоксифен, респерпін, VХ-710, трипростатин А, флавоноїди, ритонавір, саквінавір, нелфінавір, омепразол, хінідин, верапаміл, терфенадин, кетоконазол, ніфідепін, FK506, аміодарон, XR9576, індинавір, ампренавір, кортизол, тестостерон, LY335979, ОС 144-093, еритроміцин, вінкрисдин, дігосин і талінолол.

Сполука згідно з даним винаходом також може бути застосовна для лікування або профілактики злоякісної пухлини, включаючи злоякісну пухлину кістки, у комбінації з бісфосфонатами (мається на увазі, що вони включають бісфосфонати, дифосфонати, бісфосфонові кислоти й дифосфонові кислоти). Приклади бісфосфонатів включають без обмеження етидронат (дидронел), памідронат (аредія), алендронат (фосамакс), риседронат (актонель), золедронат (зомета), ібандронат (боніва), інкадронат або цимадронат, клондронат, EB-1053, мінодронат, неридронат, піридронат і тилудронат, включаючи будь-які й всі їх фармацевтично прийнятні солі, похідні, гідрати й суміші.

Сполука згідно з даним винаходом також може бути застосовна для лікування або профілактики злоякісної пухлини молочної залози в комбінації з інгібіторами ароматази. Приклади інгібіторів ароматази включають без обмеження анастрозол, летрозол і ексеместан.

Сполука згідно з даним винаходом також може бути застосовна для лікування або профілактики злоякісної пухлини в комбінації з терапевтичними засобами на основі мРНК.

Сполуки згідно з даним винаходом також можна вводити у комбінації з інгібіторами γ-секретази й/або інгібіторами передачі сигналу NOTCH. Такі інгібітори включають сполуки, описані в WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO

03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 і WO 02/47671 (включаючи LY-450139).

Інгібітори Akt, які описані в наступних публікаціях: WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469 і такі, що включають сполуки згідно із даним винаходом, також застосовні в комбінації із солями калію, солями магнію, бета-блокаторами (такими як атенолол) антагоністами ендотеліну-а (ЕТa) з метою підтримки серцево-судинного гомеостазу.

Інгібітори Akt, які описані в наступних публікаціях: WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469 і такі, що включають сполуки згідно із даним винаходом, також застосовні в комбінації з інсуліном, стимуляторами секреції інсуліну, агоністами PPAR-гамма, метформіном, агоністами рецептора соматостатина, такими як октреотид, інгібіторами DPP4, сульфонілсечовинами та інгібіторами альфа-глюкозидази з метою підтримки гомеостазу глюкози.

Сполука згідно з даним винаходом також може бути застосовна для лікування або профілактики злоякісної пухлини в комбінації з інгібіторами PARP.

Сполука згідно з даним винаходом також може бути застосовна для лікування злоякісної пухлини в комбінації з наступними терапевтичними засобами: абарелікс (депонований Plenaxis®); альдеслейкін (Prokine®); альдеслейкін (Proleukin®); алемтузумаб (Campath®); алітretiноїн (Panretin®); алопуринол (Zyloprim®); алтретамін (Hexalen®); аміфостин (Ethyol®); анастрозол (Arimidex®); триоксид миш'яку (Trisenox®); аспарагіназу (Elspar®); азацитидин (Vidaza®); бевакузумаб (Avastin®); бексаротен у капсулах (Targretin®); гелі бексаротен (Targretin®); блеоміцин (Blenoxane®); бортезоміб (Velcade®); внутрішньовенний препарат бусульфана (Busulfex®); пероральний бусульфан (Myleran®); калустерон (Methosarb®); капецитабін (Xeloda®); карбоплатин (Paraplatin®); кармустин (BCNU®, BiCNU®); кармустин (Gliadel®); імплантований кармустин з поліфепросаном 20 (Gliadel Wafer®); целекоксиб (Celebrex®); цетуксимаб (Erbix®); хлорамбуцил (Leukeran®); цисплатин (Platinol®); кладрибін (Бейсатин®, 2-CdA®); клофарабін (Clolar®); циклофосфамід °Cytoxan®,

Neosar®); циклофосфамід (ін'єкційний Cytoxan®); циклофосфамід °Cytoxan® у таблетках); цитарабін °Cytosar-U®); цитарабін ліпосомний (DepoCyt®); дакарбазин (DTIC-Dome®); дактиномицин, актиномицин D °Cosmegen®); дарбепоетин альфа (Aranesp®); даунорубіцин ліпосомний (DanuoXome®); даунорубіцин, дауноміцин (Daunorubicin®); даунорубіцин, дауноміцин (Cerubidine®); денілейкін дифтитокс (Ontak®); декстрозоксан (Zinecard®); доцетаксел (Taxotere®); доксорубіцин (Adriamicin PFS®); доксорубіцин (Adriamycin®, Rubex®); доксорубіцин (Adriamycin PFS® ін'єкційний); доксорубіцин ліпосомний (Doxil®); пропіонат дромостанолону (dromostanolone®); пропіонат дромостанолону (masterone® для ін'єкцій); розчин Еліота В (Elliott's B solution®); епірубіцин (Epipec®); епоетин альфа (epogen®); ерлотиніб (Tarceva®); естрамустин (Emcyt®); етопозид фосфат (Etoporphos®); етопозид, VP-16 (Vepesid®); ексеместан (Aromasin®); філграстим (Neupogen®); флоксурин (внутрішньоартеріальний) (FUDR®); флударабін (Fludara®); фторурацил, 5-FU (Atracil®); фулвестрант (Faslodex®); гефітініб (Iressa®); гемцитабін (Gemzar®); гемтузумаб озогаміцин (Mylotarg®); госсерелін ацетат (Zoladex® імплантований); госсерелін ацетат (Zoladex®); гістрелін ацетат (Histrelin® імплантований); гідроксисечовину (Hydrea®); ібритумомаб ксуксетан (Zevalin®); ідарубіцин (Idamycin®); іфосфамід (IFEX®); мезилат імітинібу (Gleevec®); інтерферон альфа 2a (Roferon A®); інтерферон альфа-2b (Intron A®); іринотекан (Camptosar®); леналідомід (Revlimid®); летрозол (Femara®); лейковорин (Wellcovorin®, Leucovorin®); ацетат лейпроліду (Eligard®); левамизол (Ergamisol®); ломустин, CCNU (CeeBU®); меклоретамін, азотистий іприт (Mustargen®); ацетат мегестролу (Megace®); мелфалан, L-PAM (Alkeran®); меркаптопурин, 6-MP (Purinethol®); месна (Mesnex®); месна (Mesnex tabs®); метотрексат (Methotrexate®); метоксален (Uvadex®); мітоміцин С (Mutamicin®); мітотан (Lysodren®); мітоксантрон (Novantrone®); фенпропіонат нандролону (Durabolin-50®); неларабін (Arranon®); нофетумомаб (Verluma®); опрелвекін (Neumega®); оксаліплатин (Eloxatin®); паклітаксел (Рахепе®); паклітаксел (Тахої®); зв'язані з білком частинки паклітакселу (Abraxane®); паліфермін (Kerivance®); памідронат (Aredia®); пегадемазу (Adagen® (пегадемаза бичача)); пегаспаргазу (Oncaspar®); пегфілграстим (Neulasta®); динатрій-пеметрексед (Alimta®); пентостатин (Nipent®); піпоброман (Vercyte®); плікаміцин, мітраміцин (Mithracin®); натрій-порфімер (Photofrin®); прокарабазин (Matulane®); хінакрин (Atabrine®); расбуриказу (Elitek®); ритуксимаб (Rituxan®); сарграмостим (Leukine®); сарграмостим (Prokine®); сорафеніб (Nexavar®); стрептозоцин (Zanosar®); сунітиніб малеат (Sutent®); тальк (Sclerosol®); тамозифен (Nolvadex®); темозоломід (Temodar®); теніпозид, VM-26 (Vumon®); тестолактон (Teslac®); тіогуанін, 6-TG (Thioguanine®); тіотеп (Thioplex®); топотекан (Nucamtin®); тореміфен (Fareston®); тозитумомаб (Bexxar®); тозитумомаб/І-131 тозитумомаб (Bexxar®), трастузумаб

(Herceptin®); третіноїн, ATRA (Vesanoid®); урамустин (Uracil Mustard® у капсулах); валрубіцин (Valstar®); вінбластин (Velban®); вінкрестин (Oncovin®); вінорелбін (Navelbine®); ізоледронат (Zometa®).

Таким чином, в обсяг даного винаходу включене застосування заявлених сполук у комбінації із другим сполуками, вибраним з модулятора рецептора естрогену, модулятора рецептора андрогену, модулятора рецептора ретиноїду, цитотоксичного/цитостатичного засобу, антипроліферативного засобу, інгібітора преніл-протеїн-трансферази, інгібітора HMG-CoA-редуктази, інгібітора протеази ВІЛ, інгібітора зворотної транскриптази, інгібітора ангіогенезу, агоністів PPAR-γ, агоністів PPAR-δ, інгібітора уродженої полілікарської резистентності, протипухлинного засобу, засобу, застосовного для лікування анемії, засобу, застосовного для лікування нейтропенії, лікарського засобу, що підсилює імунну відповідь, інгібітора проліферації клітин і передачі сигналу життєздатності, бісфосфонату, інгібітора ароматази, терапевтичного засобу на основі мРНК, інгібіторів γ-секретази, засобів, які негативно впливають на рецепторні тирозинкінази (RTK), засобу, що заважає проходженню контрольних точок клітинного циклу, і кожного з терапевтичних засобів, перерахованих вище.

Термін «введення» і його варіанти (наприклад, «введення» сполуки) стосовно сполуки відповідно до винаходу означає введення сполуки або проліків сполуки в систему тварини, яка потребує лікування. У тому випадку, коли сполука відповідно до винаходу або його проліки представлені в комбінації з одним або декількома іншими активними засобами (наприклад, із цитотоксичним засобом і т.д.), варто розуміти, що термін «введення» і його варіанти містить у собі одночасне й послідовне введення сполуки або його проліків й інших засобів.

У використовуваному в даному описі змісті розуміється, що термін «композиція» охоплює продукт, який містить конкретно вказані інгредієнти у вказаних кількостях, а також будь-який продукт, що прямо або опосередковано утворюється в результаті комбінування конкретних інгредієнтів у вказаних кількостях.

Термін «терапевтично ефективна кількість» у використовуваному в даному описі змісті означає, що кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу, що викликає біологічну або медичну відповідь у тканині, системі, у тварини або людини, якої прагне дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист.

Термін «лікування злоякісної пухлини» стосується введення ссавцеві, що страждає від злоякісного захворювання, і стосується ефекту, що поліпшує стан при злоякісному захворюванні, за допомогою викликання загибелі злоякісних клітин, а також ефекту, результатом якого є інгібування росту й/або метастазів злоякісної пухлини.

В одному варіанті інгібітор ангіогенезу, використовуваний як друга сполука, вибраний з інгібітора тирозинкінази, інгібітора епідермального фактора росту, інгібітора отриманого з фібробластів

фактора росту, інгібітора отриманого із тромбоцитів фактора росту, інгібітора MMP (матриксної металопротеази), блокатора інтегрину, інтерферону- α , інтерлейкіну-12, полісульфату пентозану, інгібітора циклооксигенази, карбоксимідотриазолу, комбретастатину A-4, скваламіну, 6-О-хлорацетилкарбоніл)фумагілолу, талідоміду, ангіостатину, тропоніну-1 або антитіла до VEGF. В одному варіанті, модулятором рецептора естрогену є тамоксифен або ралоксифен.

Також в обсяг формули винаходу включений спосіб лікування злоякісної пухлини, що містить у собі введення терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом в комбінації із променевою терапією й/або в комбінації із другою сполукою, вибраною з модулятора рецептора естрогену, модулятора рецептора андрогену, модулятора рецептора ретиноїду, цитотоксичного/цитостатичного засобу, антипроліферативного засобу, інгібітора преніл-протеїн-трансферази, інгібітора HMG-CoA-редуктази, інгібітора протеази ВІЛ, інгібітора зворотної транскриптази, інгібітора ангіогенезу, агоністів PPAR- γ , агоністів PPAR- δ , інгібітора уродженої полілікарської резистентності, протиблювотного засобу, засобу, застосовного для лікування анемії, засобу, застосовного для лікування нейтропенії, лікарського засобу, що підсилює імунну відповідь, інгібітора клітинної проліферації й передачі сигналу життєздатності, бісфосфонату, інгібітора ароматази, терапевтичного засобу на основі мяРНК, інгібіторів γ -секретази, засобів, які негативно впливають на рецепторні тирозинкінази (RTK), засобу, що заважає проходженню контрольних точок клітинного циклу, і кожного з терапевтичних засобів, перерахованих вище.

Ще одним варіантом здійснення винаходу є спосіб лікування злоякісної пухлини, що містить у собі введення терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом в комбінації з паклітакселем або трастузумабом.

Винахід, крім того, охоплює спосіб лікування або профілактики злоякісної пухлини, що містить у собі введення терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом в комбінації інгібітором COX-2.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, застосовної для лікування або профілактики злоякісної пухлини, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з даним винаходом і другої сполуки, вибраної з модулятора рецептора естрогену, модулятора рецептора андрогену, модулятора рецептора ретиноїду, цитотоксичного/цитостатичного засобу, антипроліферативного засобу, інгібітора преніл-протеїн-трансферази, інгібітора HMG-CoA-редуктази, інгібітора протеази ВІЛ, інгібітора зворотної транскриптази, інгібітора ангіогенезу, агоніста γ , агоніста PPAR- δ , інгібітора клітинної проліферації й передачі сигналу життєздатності, бісфосфонату, інгібітора ароматази, терапевтичного засобу на основі мяРНК, інгібіторів γ -секретази, засобів, які негативно впливають на рецепторні тирозинкінази (RTK), засобу, що заважає проходженню контрольних точок клітинного

циклу, і кожного з терапевтичних засобів, перерахованих вище.

Всі вказані патенти, публікації й спільно розглянуті заявки на видачу патенту включені в даний опис у вигляді посилання.

Наступні скорочення використані в описі хімічних реакцій і в прикладах: AEBSF (п-аміноетилбензолсульфоніл фторид); BCA (бичачий сироватковий альбумін); BuLi (н-бутиллітій); CDC1₃ (хлороформ-d); Си (йодид міді); CuSO₄ (сульфат міді); DCE (дихлоретан); ДХМ (дихлорметан); DEAD (діетилазодикарбоксилат); ДМФА (N,N-диметилформамід); ДМСО (диметилсульфоксид); DTT (дитіотреїтол); EDTA (етилендіамінтетраоцтова кислота); EGTA (етиленглікольтетраоцтова кислота); ЕЮ Ас (етилацетат); EtOH (етанол); HOAc (оцтова кислота); ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія); MC-BP (мас-спектр високого розрішення); PX-MC (рідинна хроматографія-мас-спектрометрія); LHMSD (літій-біс(триметилсиліл)амід); MC-HP (мас-спектр низького розрішення); MeOH (метанол); MP-B(CN)H₃ (великопористий ціаноборгідрид); NaHCO₃ (бікарбонат натрію); Na₂SO₄ (сульфат натрію); Na(OAc)₃BH (триацетоксидборгідрид натрію); NH₄OAc (ацетат амонію); NBS (N-бромсукцинамід); ЯМР (ядерний магнітний резонанс); PBS (фосфатно-сольовий буфер); ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція); Pd(dppf) ([1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій); Pd(Ph₃)₄ (паладій(0) тетракістрифенілфосфін); POCl₃ (оксихлорид фосфору); PS-DIEA (діізопропілетиламін полістиролу); PS-PPh₃ (полістиролтрифенілфосфін); TBAF (фторид тетрабутиламонію); ТГФ (тетрагідрофуран); ТФО (трифтороцтова кислота); TMSCH₂N₂ (триметилсилілдіазометан) і Ас (ацетил); ВОС (трет-бутоксикарбоніл); Ви (бутил); Обч. (обчислено); DIEA (діізопропілетиламін); DMAP (4-диметиламінопіридин); EDC (N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід); екв. (еквіваленти); Et (етил); НОВТ (гідроксibenзотриазол); РА (ізопропанол); PX/MC (рідинна хроматографія-мас-спектрометрія); Me (метил); MeCN (ацетонітрил); NMP (N-метилпіролідіон); Рг (пропіл); Руг (піридин); насич. (насичений) і тозілова (паратолуолсульфонова кислота).

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути отримані з використанням реакцій, які показані на наступних схемах реакцій, крім інших стандартних способів, які відомі в літературі або наведені як приклади в розділі «Експериментальні способи». Тому наведені нижче ілюстративні схеми реакцій не обмежені вказаними сполуками або будь-якими конкретними замісниками, використовуваними з метою ілюстрації. Нумерація замісників, що показана на схемах реакцій, не обов'язково корелює з нумерацією, яка використовується у формулі винаходу, і часто для ясності показаний один замісник, зв'язаний із сполукою, коли допускається множина замісників відповідно до визначень формули А, наведених вище.

Початковий синтез сполук відповідно до винаходу показаний на схемах реакцій I-IX. Кінцеві реакції, які можуть бути використані для створення

сполук згідно із даним винаходом, показані на схемах реакцій X-XIV.

Короткий опис схем реакцій

На наступних схемах реакцій, схемах реакцій I-IX, наведені корисні подробиці одержання біциклічних залишків сполук відповідно до винаходу.

Необхідні проміжні продукти в деяких випадках є комерційно доступними або можуть бути отримані згідно з описаними в літературі способами. Як показано на схемі реакцій I, відповідним чином заміщений фенілацетилід може бути підданий взаємодії з йодидом міді з утворенням відповідного ацетиліду міді 1-1 (див. наприклад Sonogashira, K.; Toda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* 1975, 4467). Потім проміжний продукт 1-1 може взаємодіяти з відповідним чином заміщеним електрофілічним компонентом, даючи асиметрично заміщений 1-2. Взаємодія з NBS з наступним гідролізом дає 1-3 (див. наприклад, Yusybov, M.S.; Filimonov, V.D.; *Synthesis* 1991, 2, 131). Множина заміщених і незаміщених арилів і гетероциклів також може бути отримана комерційним шляхом.

На схемі реакцій II показане одержання сполук, виходячи з відповідним чином заміщеного II-1. Вказаний проміжний продукт може бути підданий взаємодії з відповідним чином заміщеним аміном з одержанням проміжного продукту II-2, що може бути підданий взаємодії з відповідним арил- або гетероарилдіаміном з одержанням суміші регіоізомерів сполук відповідно до винаходу, які зазвичай можна розділити хроматографічно.

На схемі реакцій III показаний синтез іншого біциклічного гетероциклілу.

На схемі реакцій IV показане одержання сполук, виходячи з відповідним чином заміщеного 4-аміно-3-нітробензонітрилу IV-I. Вказаний проміжний продукт потім може бути підданий стимульованій мікрохвильовим випромінюванням реакції циклоприсоединення [3+2] з одержанням тетразолу IV-II. Алкілювання кислого тетразолу електрофілом, таким як метилйодид, дає суміш 2-метил(IV-III)/1-метил(IV-IV)-алкілованих тетразолів, які розділяють хроматографією на колонку. Ра-Ni-гідрування IV-III дає діамін IV-V. Подальший синтез здійснюють як описано для вказаних вище схем реакцій.

Схема реакцій V є ілюстрацією синтезу сполук. Циклоконденсація Фрідлендера відповідним чином заміщеного арил- або гетероариламіноальдегіду з відповідним чином заміщеним кетоном дає проміжні продукти формули V-1. Перетворення функціональної групи карбонової кислоти на функціональну групу альдегіду дає проміжний продукт V-2 і здійснюється способами, добре відомими фахівцям в даній галузі. Відновне алкілювання відповідним чином заміщеним аміном дає сполуку формули V-3.

Схема реакцій VI ілюструє альтернативний синтез проміжного продукту V-2.

Схема реакцій VII ілюструє синтез сполук, починаючи з кетону VII-1, що одержують відповідно до способу, описаного в літературі (Renault, O.; Dallemagne, P.; and Rault, S. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1999, 31, 324). Конденсація VII-1 з диметилацеталем N,N-диметилформамідом дає кетонамін VII-2,

який циклізується з 2-ціаноацетамідом, даючи піридон VII-3. Обробка VII-3 оксихлоридом фосфору дає хлорпіридин VII-4. Бромовання радикала з наступним заміщенням відповідним чином заміщеними амінами дає аміни VII-5. Наступна взаємодія хлорнікотинонітрилів VII-5 з різними біснуклеофілами дає циклізовані структури VII-6.

Схема реакції VIII ілюструє одержання сполук 1,6-нафтиридин-6(5H)-ону. Синтез починається з комерційно доступної карбонової кислоти (VIII-I), що перетворюють на амід Вайнреба (VIII-2). Взаємодія амиду з ариллітієвим реагентом, утвореним за допомогою реакції обміну літій-галоген арилброміду з n-бутиллітієм, дає кетон (VIII-3). Конденсація вказаного заміщеного кетону з 4-амінонікотинальдегідом у присутності основи, наприклад гідроксиду натрію або метоксиду натрію, дає 1,6-нафтиридин (VIII-4). Замісником R на фенілі може бути функціональна група, така як (силіл)захищений гідроксиметил, замаскований альдегід (тобто ацеталь) або карбонова кислота. Отриману речовину можна перетворити на необхідний альдегід VIII-4. У тому випадку, коли група R являє собою гідроксиметил, окислювання реагентом, таким як активованій діоксид марганцю, дає альдегід VIII-4. У тому випадку, коли R являє собою ацеталь, м'який кислотний гідроліз дає альдегід. Відновлення групи карбонової кислоти за допомогою відновлення змішаного ангідриду боргідридом також дає альдегід VIII-4. Отриманий альдегід потім може бути підданий відновному амінуванню рядом різноманітних амінів, наприклад 4-заміщеним піперидином, і боргідридом з одержанням 1,6-нафтиридин-5(H)-онів (VIII-5). Обробка (VIII-5) гідрохлоридом піридинію при 150°C дає кінцевий продукт (VIII-6).

Схема реакцій IX ілюструє альтернативний спосіб введення гетероциклів в C3-положення. Він починається з комерційно доступного дихлорбензопіразину, що може бути підданий реакції сполучення з арилбороновою кислотою в присутності паладієвого каталізатора (реакція Сузукі). Потім повтор вказаної реакції з іншою гетероциклічною бороновою кислотою дає кінцевий продукт при таких самих умовах реакції.

Схема реакцій I

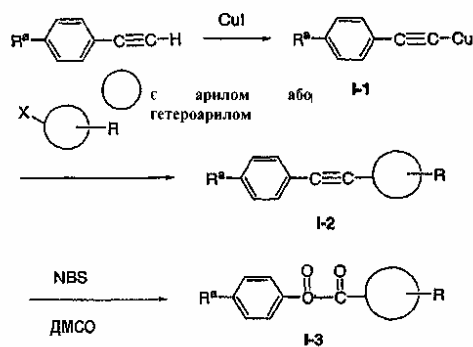


Схема реакцій II

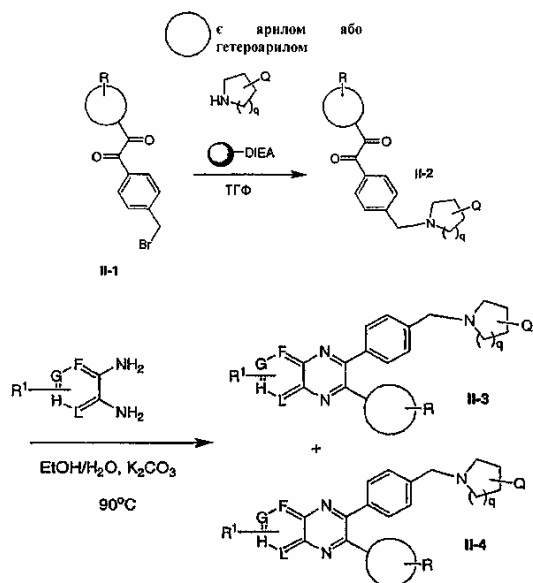


Схема реакцій III

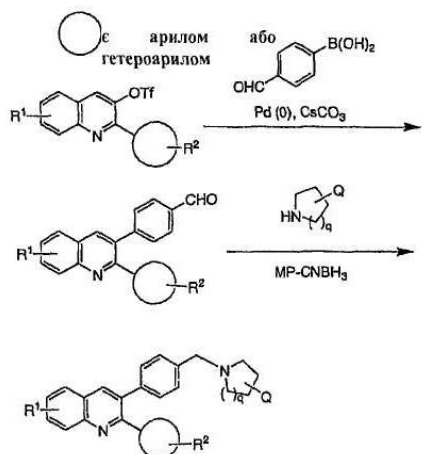


Схема реакцій IV

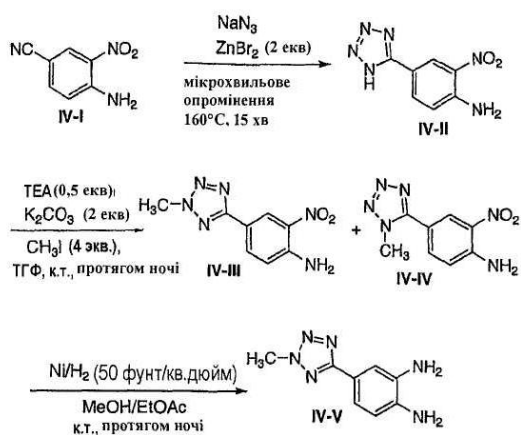


Схема реакцій V

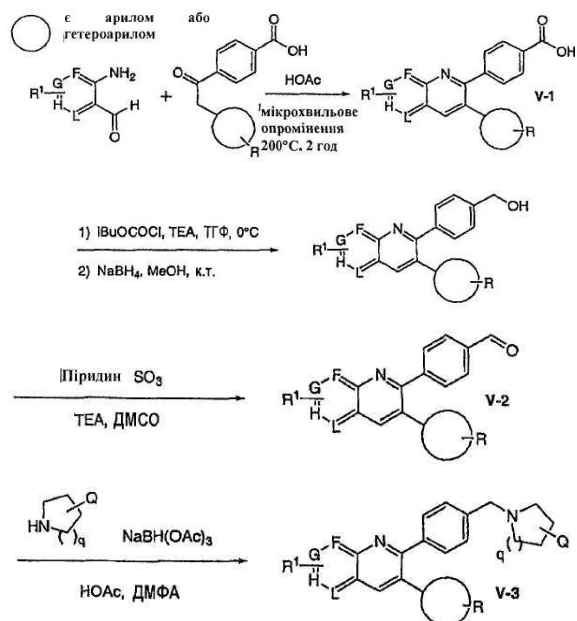


Схема реакцій VI

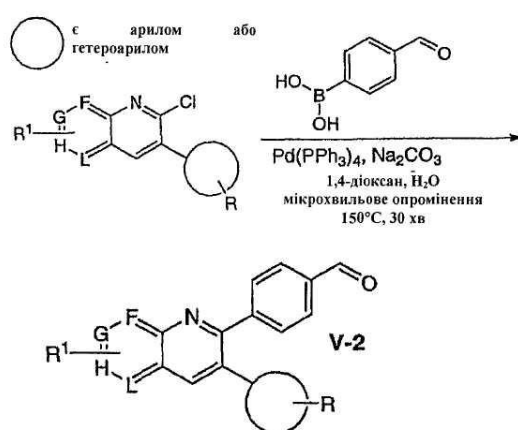
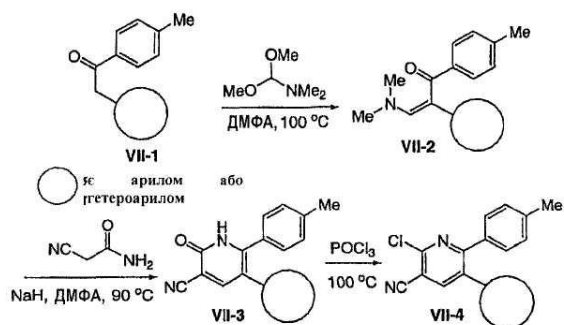


Схема реакцій VII



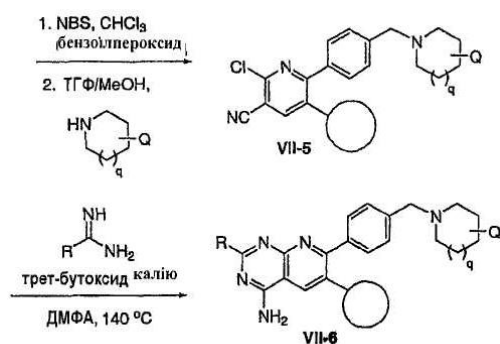


Схема реакцій VIII

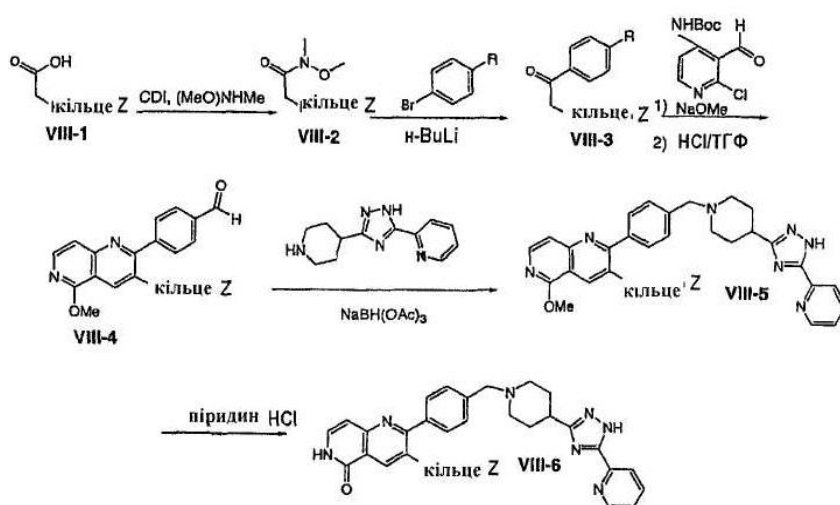
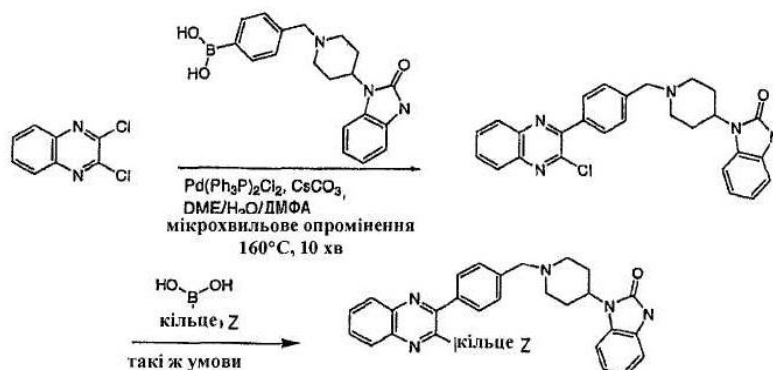


Схема реакцій IX



Короткий опис кінцевих схем реакцій

На наступних схемах реакцій, схемах реакцій X-XIV, наведені корисні подробиці одержання трициклічних залишків сполук згідно із даним винаходом.

Необхідні проміжні продукти в деяких випадках є комерційно доступними або можуть бути отримані згідно з описаними в літературі способами. Обробка відповідним чином заміщеного проміжного арилу або гетероарилу X-1 з використанням POCl_3 дає проміжні продукти формули X-2.

Перетворення функціональної групи хлориду на функціональну групу гідразиду дає проміжний продукт X-3 і здійснюється способами, добре відомими фахівцеві в даній галузі. Циклізація з відповідним діїмідазольним попередником дає сполуку формули X-4.

Схема реакцій XI ілюструє альтернативний синтез сполук формули X-4.

Схема реакцій XII ілюструє синтез сполук формули XII-2. Конденсація X-3 з придатним триметоксихлорацетатом дає хлорметилвмісний промі-

жний продукт XII-1, що у результаті нуклеофільного заміщення дає структуру XII-2.

Схема реакцій XIII ілюструє одержання сполуки триазолоннафтиридину. Синтез починається з відомого з літератури й патентів нафтиридону (XIII-1), що перетворюють на хлорид нафтиридину (XIII-2) після обробки POCl_3 в умовах кип'ятіння зі зворотним холодильником. Взаємодія останньої сполуки з нерозбавленим гідразидом при кип'ятінні зі зворотним холодильником дає гідразид (XIII-3), що служить як ключового проміжного продукту для синтезу сполуки триазолоннафтиридину. Перетворення гідразиду (XIII-4) на необхідні сполуки триазолоннафтиридину у вказаних умовах завершує запланований синтез. Замісник R на залишку триазолу може являти собою функціональну групу, таку як аміногрупа, оксогрупа або тіольна група.

Схема реакцій XIV ілюструє альтернативний спосіб введення залишку триазолу в ліву частину молекули. Він починається з раніше синтезованого проміжного гідразиду (XIII-3), який можна обробити триметоксіортоацетатом, одержуючи необхідний кінцевий продукт, сполуки тіазолоннафтиридину (XIV-1). Замісник R на залишку триазолу може представляти функціональну групу, таку як протон, проста алкільна група, група хлорметилу або функціоналізована алкільна група.

Схема реакцій XV ілюструє синтез сполук формули XV-1 з використанням трьох різних способів відновного амінування для введення первинного аміну в певне положення в бензилі. Способи також застосовні відносно інших альдегідів, таких як сполуки формули XVII-1.

Схема реакцій XVI ілюструє синтез сполук формули XVI-2 з використанням варіанта умов для циклоконденсації, показаного на схемі реакцій VIII.

Застосування апротонного розчинника й основи дозволяє одержувати хлорнафтиридину структури XVI-2.

Схема реакцій XVII ілюструє синтез сполук формули XVII-4. У цьому випадку замісник метил вводять у положення бензилу через сульфонамід XVII-2. Інші замісники можуть бути введені з використанням металоорганічних реагентів, таких як реагенти Гріньяра. Трет-бутилсульфінімід можна розщепити з використанням кислоти, такої як HCl , одержуючи амін.

Схема реакцій XVIII ілюструє синтез сполук формули XVIII-2 як варіант синтезу триазолу, описаного на схемі реакцій XI. У цьому випадку гідразин XVIII-1 зв'язують із карбоною кислотою і проміжний ацилгідразин циклізує до конденсованого триазолу в умовах кислотного каталізу.

Схема реакцій XIX ілюструє синтез сполук формули XIX-2, при якому циклопропіламін синтезують із нітрилу XIX-1.

Схема реакцій XX ілюструє синтез сполук формули XX-2 з амінів формули XX-1 у стандартних умовах відновного амінування.

Схема реакцій X

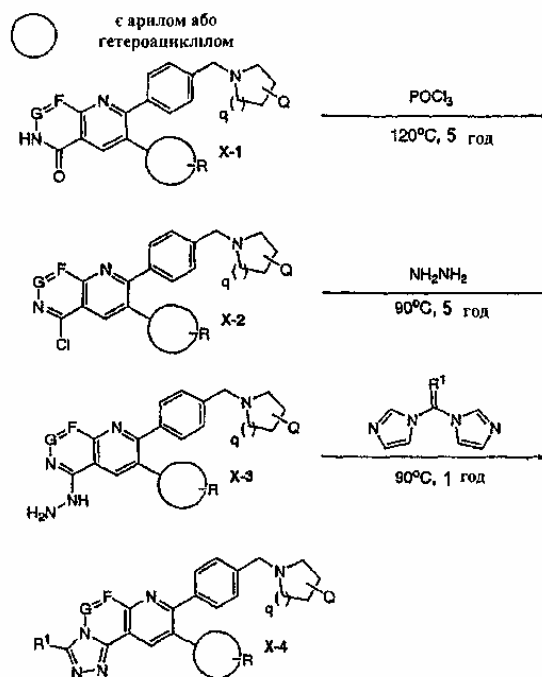


Схема реакцій XI

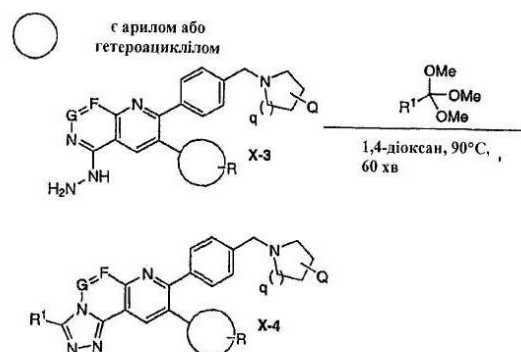


Схема реакцій XII

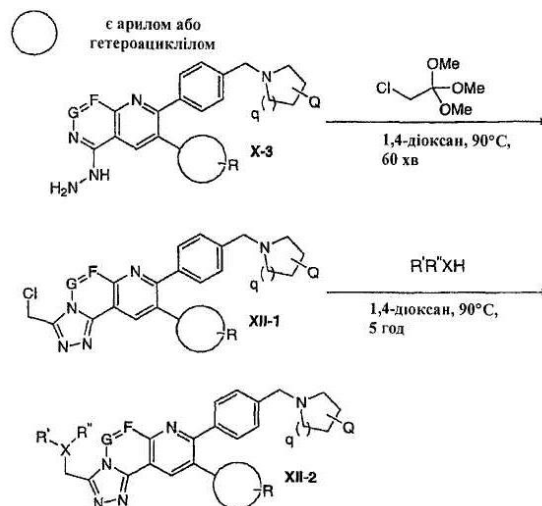


Схема реакцій XIII

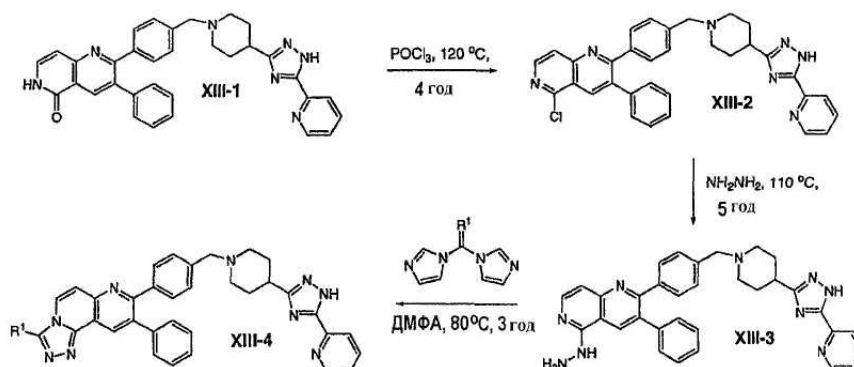


Схема реакцій XIV

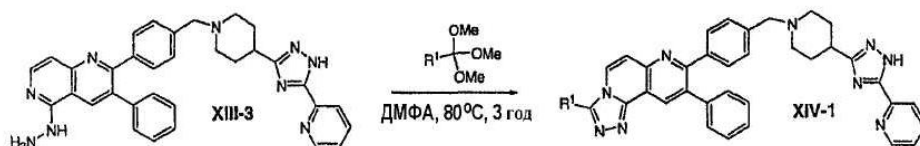


Схема реакцій XV

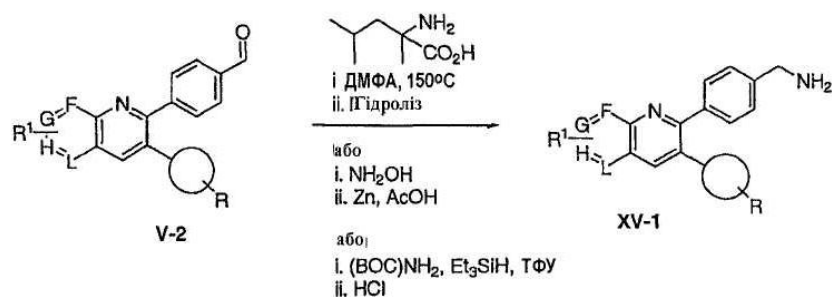


Схема реакцій XVI

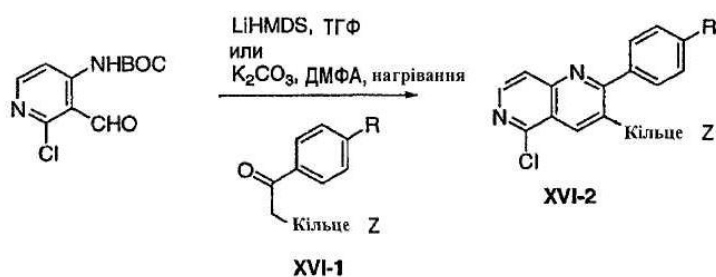


Схема реакцій XVII

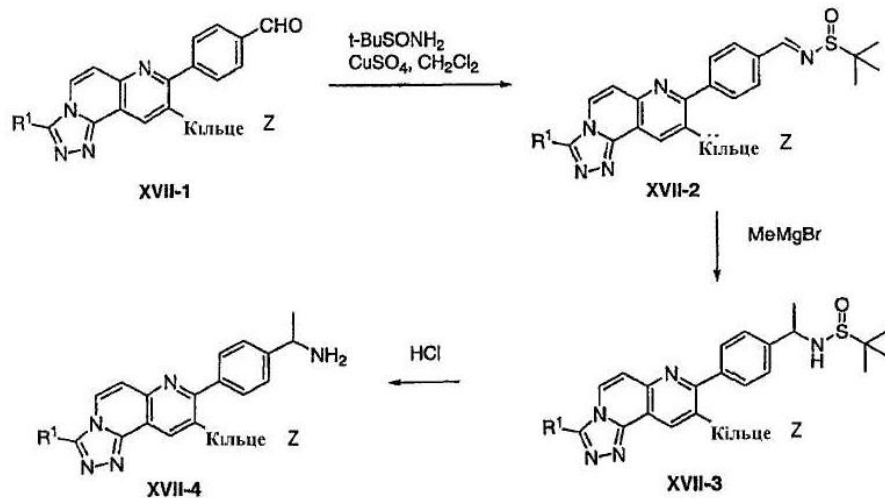


Схема реакцій XVIII

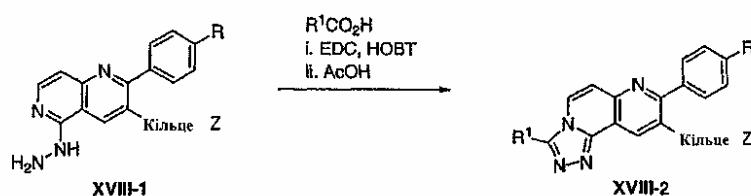
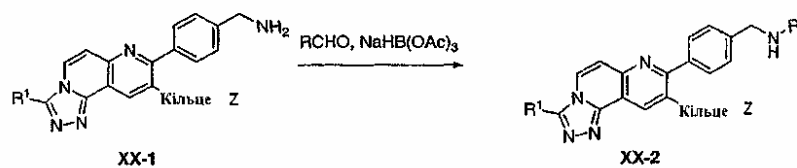


Схема реакцій XIX



Схема реакцій XX

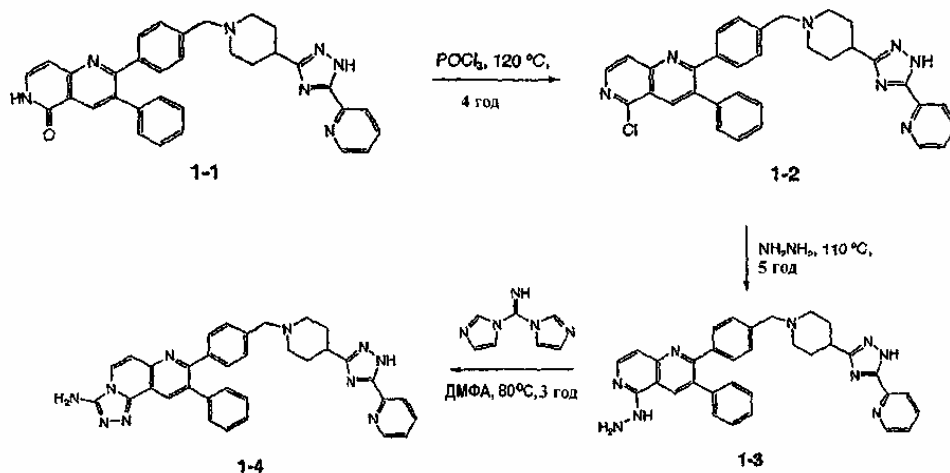


Приклади

Наведені приклади й схеми призначені для того, щоб додатково допомогти в розумінні винаходу. Розуміється, що конкретні використовувані

речовини й умови є додатковими ілюстраціями винаходу і не обмежують відповідний обсяг винаходу.

СХЕМА 1



9-феніл-8-(4-([4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-амін (1-4)

5-хлор-3-феніл-2-(4-([4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)-1,6-нафтиридин (1-2)

У флакон RB об'ємом 25мл з якорем для магнітної мішалки завантажували 3-феніл-2-(4-([4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (0,86г, 1,6ммоль), потім безводний POCl_3 (8мл). Суміш нагрівали до 120°C і перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Після того як реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, реакційну суміш обережно додавали до суміші холодного насиченого водного розчину NaHCO_3 (20мл) і EtOAc (20мл). У ході процесу гасіння pH водного шару підтримували близько pH 8-9. Потім водний розчин двічі екстрагували EtOAc (15мл) і залишок промивали MeOH (20мл). Органічні фази поєднували й концентрували у вакуумі, одержуючи 5-хлор-3-феніл-2-(4-([4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)-1,6-нафтиридин (1-2) (900мг). Неочищену речовину безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

5-Гідразино-3-феніл-2-(4-([4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)-1,6-нафтиридин (1-3)

У флакон RB об'ємом 25мл з якорем для магнітної мішалки завантажували 5-хлор-3-феніл-2-(4-([4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)-1,6-нафтиридин (1-2) (900мг,

1,6ммоль), потім безводний NH_2NH_2 (8мл). Суспензію нагрівали до 110°C і перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Після того як реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи жовтуватий порошок (900мг). Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

9-феніл-8-(4-([4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-амін (1-4)

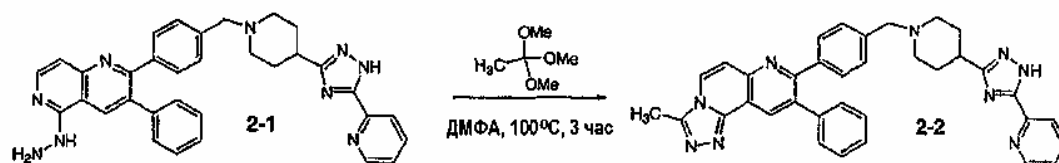
До 5-гідразино-3-феніл-2-(4-([4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)-1,6-нафтиридину (1-3) (70мг, 0,126ммоль) у DMF (1,5мл) додавали відомий з літератури 1,1-ди-1H-імідазол-1-ілметанімін (102мг, 0,633ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85°C протягом 4 годин, концентрували у вакуумі й піддавали хроматографії, одержуючи необхідний 9-феніл-8-(4-([4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-амін (1-4) (46мг) у вигляді солі трифтороцтової кислоти. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,76 (с, 1H), 8,74 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 8,29-8,27 (м, 2H), 8,19 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,54-7,53 (м, 2H), 7,48-7,46 (м, 2H), 7,47 (д, $3=1,1$ Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 5H), 4,43 (с, 2H), 3,65 (ушир.д, $J=10,9$ Гц, 2H), 3,46 (ушир.с, 1H), 3,27-3,19 (м, 2H), 2,50-2,42 (м, 2H), 2,10-2,06 (м, 2H).

Наступні сполуки, вказані в таблиці 1, одержували способом, подібним способом, показаному на схемі 1, і як показано на схемах реакцій.

Таблиця 1

Спол.	Структура	Назва	МС-ВР m/z (M+H)
1-5		9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-ол	579,3
1-6		9-феніл-8-(4-{[4-(4-піридин-2-іл-1Н-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-амін	577,3
1-7		9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-тіол	595,2

СХЕМА 2



3-метил-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил} феніл) [1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (2-2)

До 5-гідразино-3-феніл-2-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил} феніл)-1,6-нафтиридину (2-1) (55мг, 0,101ммоль) у ДМФА (1,0мл) додавали триметилортоацетат (0,63мл, 5,04ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 3 годин і потім концентрували у вакуумі і піддавали хроматографії, одержуючи необхідний 3-метил-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-

іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (2-2) (28мг) у вигляді солі трифтороцтової кислоти. ¹НЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,87 (с, 1Н), 8,65 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 8,33 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 8,11 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,92 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,49-7,41 (м, 3Н), 7,36-7,30 (м, 8Н), 3,61 (с, 2Н), 3,02-3,00 (м, 2Н), 3,00-2,84 (м, 1Н), 2,25-2,21 (м, 2Н), 2,10-1,83 (м, 4Н), 1,97 (з, 3Н).

Наступні сполуки, наведені в таблиці 1, одержували способом, подібним до способу, описаному на схемі 2, і як показано на схемах реакцій:

Таблиця 2

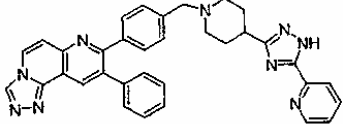
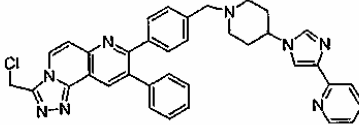
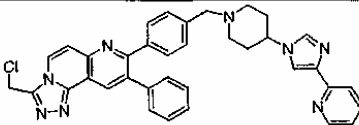
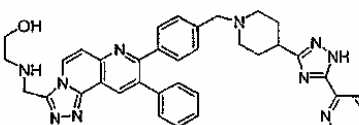
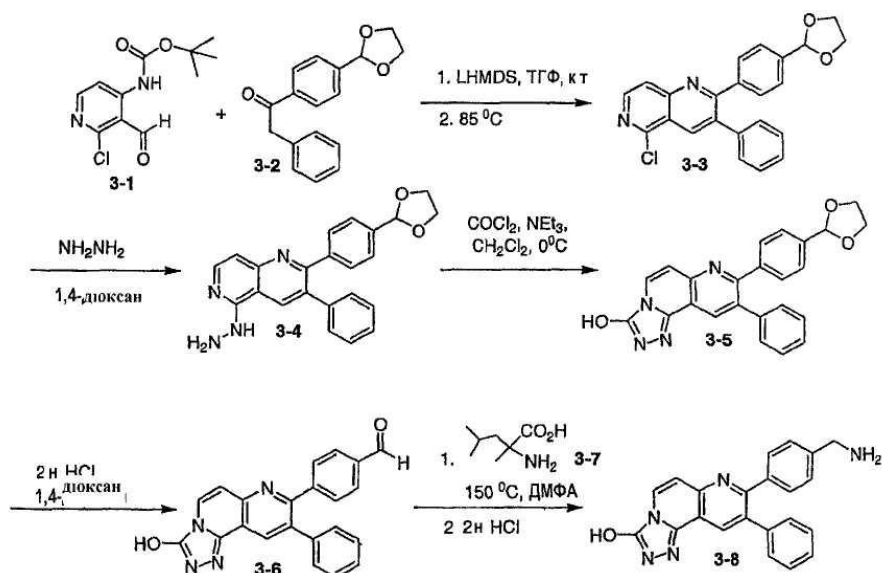
Спо л.	Структура	Назва	МС- ВР m/z (M+ H)
2-3		9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин	563,3
2-4		3-(хлорметил)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин	610,2
2-5		3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин	675,4
2-6		2-([9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил)аміно)етанол	636,3

СХЕМА 3



8-(4-амінометилфеніл)-9-феніл-
[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,6]нафтиридин-3-ол (3-8)
СТАДІЯ А: Трет-бутил(2-хлор-3-
формілпіридин-4-іл)карбамат (3-1)

Розчин 4-аміно-2-хлорпіридину (1,28г,
10ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонату (2,21г,
10,1ммоль) у ТГФ (20мл) охолоджували до 0°C і

повільно додавали 1М розчин
біс(триметилсиліл)аміду літію в ТГФ (20мл,
20ммоль), підтримуючи температуру нижче 0°C.
Реакційній суміші давали можливість нагрітися до
кімнатної температури протягом однієї години й
потім гасили додаванням 1,5н водного розчину
хлориду амонію (15мл). Після перемішування про-

тягом декількох годин реакційну суміш екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином солі, органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували й упарювали. Залишок розтирали в діетиловому ефірі, одержуючи очищений трет-бутил(2-хлорпіридин-4-іл)карбамат. Залишкові розчини піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 25-45% етилацетат/гексан, одержуючи додаткову кількість продукту.

Розчин трет-бутил(2-хлорпіридин-4-іл)карбамату (1,14г, 5ммоль) у безводному ТГФ (20мл) охолоджували до -70°C в інертній атмосфері й повільно додавали 1,7 М трет-бутиллітій/пентан (8мл, 13,5ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом двох годин і потім додавали безводний ДМФА (1,2мл, 15,5ммоль). Реакційній суміші давали можливість повільно нагрітись до кімнатної температури протягом трьох годин. Реакційну суміш гасили 3н HCl (12мл) і розбавляли діетиловим ефіром. Ефірний шар промивали водним розчином NaHCO_3 , сушили (над Na_2SO_4), фільтрували й упарювали. Залишок розтирали в холодному діетиловому ефірі, одержуючи очищений трет-бутил(2-хлор-3-формілпіридин-4-іл)карбамат. Залишкові розчини піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 15-20% етилацетат/гексан, одержуючи додаткову кількість продукту. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 11,0 (1H, ушир, с), 10,52 (1H, с), 8,38 (1H, д, $J=6$ Гц), 8,31 (1H, д, $J=6$ Гц), 1,54 (9H, с); m/e ($m+1$): 257,2.

СТАДІЯ В: 1-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-2-фенілетанон (3-2)

До розчину 4-ціанобензальдегіду (20,0г, 152,5ммоль) і етиленгліколю (25,5мл, 457,5ммоль) у толуолі (250мл) додавали паратолуолсульфонову кислоту (300мг). Колбу обладнали пасткою Діна-Старка й суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 5 годин суміш концентрували. Залишок збирали в етилацетаті й промивали насиченим розчином NaHCO_3 , водою (2х) і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували й концентрували, одержуючи 4-(1,3-діоксолан-2-іл)бензонітрил у вигляді прозорого масла, що стверджувалося у вакуумі: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,67 (2H, д, $J=8,06$ Гц), 7,59 (2H, д, $J=8,30$ Гц), 5,85 (1H, с), 4,13-4,05 (4H, м)

До розчину 4-(1,3-діоксолан-2-іл)бензонітрилу (5,0г, 28,54ммоль) у безводному ТГФ (100мл) повільно при 0°C додавали хлорид бензилмагнію (36мл, 20% мас. розчин у ТГФ, 43ммоль). Через одну годину суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 4 години суміш охолоджували до 0°C і гасили насиченим розчином NH_4Cl . Суміш нагрівали до кімнатної температури й екстрагували етилацетатом (3 х). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували й концентрували. Флеш-хроматографія на колонці (10% етилацетат/гексани) давала 1-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-2-фенілетанон у вигляді біло-жовтої твердої речовини: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,02 (2H, д, $J=8,30$ Гц), 7,57 (2H, д, $J=8,30$ Гц), 7,38-7,24 (5H, м), 5,86 (1H, с), 4,29 (2H, с), 4,28-4,09 (4H, м).

СТАДІЯ С: 5-хлор-2-(4-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-3-феніл[1,6]нафтиридин (3-3)

До розчину трет-бутил(2-хлор-3-формілпіридин-4-іл)карбамату (3-1, 30,5г, 118,9ммоль) і 1-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-2-фенілетанону (3-2, 29,0г, 108,1ммоль) у безводному ТГФ (300мл) при кімнатній температурі додавали LHMDS (1М у ТГФ, 248мл) у потоці. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш охолоджували й концентрували до одержання сиропу й обробляли NaHCO_3 (насичений розчин, 50мл) і водою (300мл) з утворенням твердої речовини, що збирали фільтруванням. Тверду речовину сушили, промивали ефіром і потім азеотропно сушили з толуолом, одержуючи вказану в заголовку сполуку. $\text{MS-HP } m/z$ ($M+1$) обчислено: 389,1; знайдено 389,1.

СТАДІЯ D: [2-(4-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-3-феніл[1,6]нафтиридин-5-іл]гідразин (3-4)

Суспензію 5-хлор-2-(4-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-3-феніл[1,6]нафтиридин (3-3, 5,2г, 13,4ммоль) і безводний гідразин (5мл) у безводному 1,4-діоксані (15мл) нагрівали при 100°C у мікрохвильовому реакторі протягом 5 хв. Реакційну суміш охолоджували, концентрували та азеотропно сушили з толуолом, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини. $\text{MS-HP } m/z$ ($M+1$) обчислено: 385,2; знайдено 385,3.

СТАДІЯ E: 8-(4-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,6]нафтиридин-3-ол (3-5)

До розчину [2-(4-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-3-феніл[1,6]нафтиридин-5-іл]гідразину (3-4, 5,3г, 13,8ммоль) в CH_2Cl_2 (безводний, 40мл) при 0°C додавали триетиламін (9,7мл, 68,9ммоль), потім швидко додавали фосген у толуолі (2г, 7,6мл). Після перемішування протягом 10хв при кімнатній температурі суміш концентрували й додавали воду (30мл). Тверду речовину збирали й азеотропно сушили з толуолом, одержуючи вказану у заголовку сполуку, яку використовували для наступної стадії без додаткового очищення. $\text{MS-HP } m/z$ ($M+1$) обчислено: 411,1; знайдено 411,2.

СТАДІЯ F: 4-(3-гідрокси-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,6]нафтиридин-8-іл)бензальдегід (3-6)

Суспензію 8-(4-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,6]нафтиридин-3-олу (3-5, 2,7г, 6,6ммоль) у діоксані (20мл) і 2н HCl (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20хв. Суміш концентрували, щоб виділити більшу частину діоксану, при 25°C . Залишок вливали в льодяну воду, одержуючи коричневу тверду речовину, яку збирали фільтруванням і азеотропно сушили з толуолом, одержуючи вказану у заголовку сполуку. $\text{MS-HP } m/z$ ($M+1$) обчислено: 367,1; знайдено 367,1.

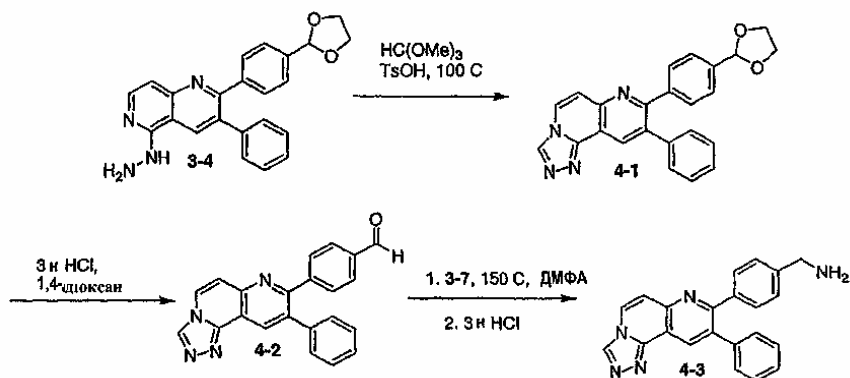
СТАДІЯ G: 8-(4-амінометил-феніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,6]нафтиридин-3-ол (3-8)

Суспензію 4-(3-гідрокси-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,6]нафтиридин-8-іл)бензальдегіду (3-6, 2,4г, 6,6ммоль) і 2-аміно-2,4-

диметилпентанової кислоти (3-7, 1,9г, 13,1ммоль) у ДМФА (25мл) нагрівали при 150°C протягом 20хв. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли діоксаном (50мл) і 2н НСІ (50мл) і нагрівали при 100°C протягом 30хв. Суміш охолоджували й очищували зворотно-фазовою ВЕРХ (0-60% ацетоніт-

рил/вода), одержуючи після випарювання розчинника вказану у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини МС-ВР m/z (M+1) обчислено: 368,1506; знайдено 368,1504. $^1\text{НЯМР}$ (CD_3OD): δ 8,72 (с, 1Н), 7,98 (д, 1Н), 7,52 (д, 2Н), 7,46 (д, 2Н), 7,24-7,38 (м, 5Н), 7,12 (д, 1Н), 4,14 (с, 2Н).

СХЕМА 4



1-[4-(9-феніл[12,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін(4-3)

СТАДІЯ А: 8-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин (4-1)

До розчину [2-(4-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-3-феніл[1,6]нафтиридин-5-іл]гідразину (3-4, 1,6г, 4,2ммоль) і моногідрату толуолсульфонові кислоти (79мг, 0,4ммоль) у суміші 3:1 толуол:MeOH (16мл) додавали триметилортоформіат (0,58мл, 12,5ммоль). Суміш нагрівали до 100°C у мікрохвильовому реакторі протягом 1 години. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі. Тверду речовину збирали й азеотропно сушили з толуолом, одержуючи вказану у заголовку сполуку, що використовували для наступної стадії без додаткового очищення. МС-НР m/z (M+1) обчислено: 395,1, знайдено 395,2.

СТАДІЯ В: 4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензальдегід (4-2)

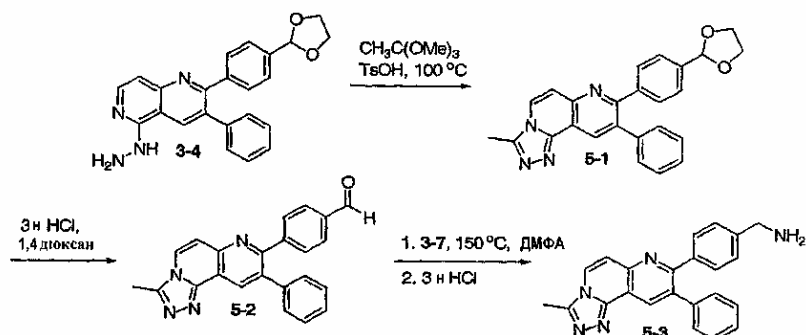
Суспензію 8-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин (4-1, 0,80г, 2,0ммоль) у діоксані (10мл) і 3н НСІ (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. Суміш концентрували при 25°C, щоб вида-

лити більшу частину діоксану. Залишок вливали в льодяну воду, одержуючи коричневу тверду речовину, що збирали фільтруванням і азеотропно сушили з толуолом (x2), одержуючи вказану у заголовку сполуку. МС-НР m/z (M+1) обчислено: 351,1; знайдено 351,2.

СТАДІЯ С: 1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (4-3)

Суспензію 4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензальдегіду (4-2, 0,80г, 2,3ммоль) і 2-аміно-2,4-диметилпентанової кислоти (3-7, 0,340г, 2,3ммоль) у ДМФА (10мл) нагрівали при 150°C протягом 30хв. Реакційну суміш охолоджували й розчинник видаляли у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли в 3н НСІ (8мл) і нагрівали при 100°C протягом 30хв. Суміш охолоджували й очищували зворотно-фазовою ВЕРХ (5-65% ацетонітрил/вода протягом 15хв), одержуючи після випарювання розчинників вказану у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. $^1\text{НЯМР}$ (CD_3OD): δ 9,60 (с, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 8,73 (д, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,60 (д, 2Н), 7,46 (д, 2Н), 7,39-7,36 (м, 5Н), 4,15 (с, 2Н).

СХЕМА 5



4-(3-Метил-9-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин-8-іл)бензиламін (5-3)

СТАДІЯ А: 8-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-3-метил-9-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (5-1)

До розчину [2-(4-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-3-феніл[1,6]нафтиридин-5-іл]гідразину (3-4, 0,35г, 0,91ммоль) і моногідрату толуолсульфонові кислоти (17мг, 0,09ммоль) у суміші 3:1 толуол:MeOH (4мл) додавали триметилортоацетат (0,157мл, 1,23ммоль). Суміш нагрівали до 100°C у мікрохвильовому реакторі протягом 75хв. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі. Тверду речовину збирали й азеотропно сушили з толуолом, одержуючи вказану у заголовку сполуку, що використували для наступної стадії без додаткового очищення. МС-НР *m/z* (*M*+1) обчислено: 409,2, знайдено 409,2.

СТАДІЯ В: 4-(3-Метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензальдегід (5-2)

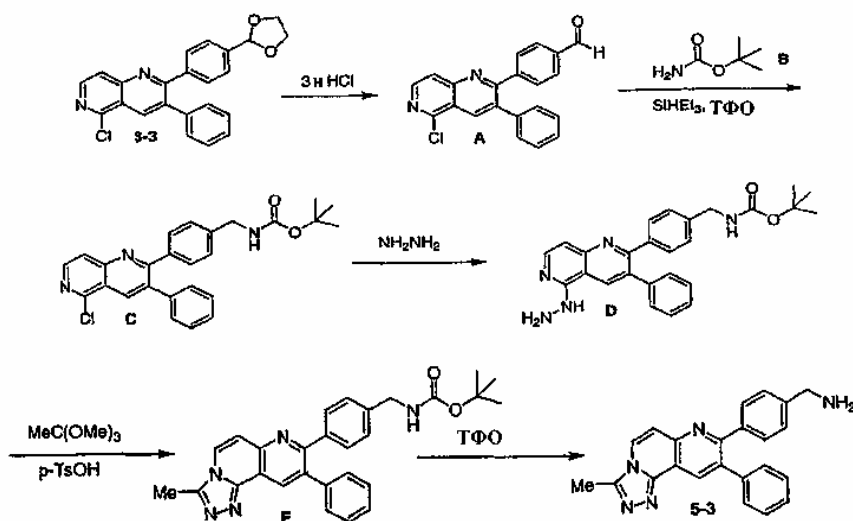
Суспензію 8-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридину (5-1, 0,30г, 0,73ммоль) у діоксані (5мл) і 3*N* HCl (5мл) перемішували при кімнатній

температурі протягом 15хв. Суміш концентрували при 25°C, щоб видалити більшу частину діоксану. Залишок вливали в льодяну воду, одержуючи коричневу тверду речовину, що збирали фільтруванням і азеотропно сушили з толуолом (x2), одержуючи вказану у заголовку сполуку. МС-НР *m/z* (*M*+1) обчислено: 365,1; знайдено 365,2.

СТАДІЯ С: 4-(3-Метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин-8-іл)бензиламін (5-3)

Суспензію 4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензальдегіду (13, 0,25г, 0,69ммоль) і 2-аміно-2,4-диметилпентанової кислоти (3-7, 0,101г, 0,69ммоль) у ДМФА (3мл) нагрівали при 150°C протягом 30хв. Реакційну суміш охолоджували й розчинник видаляли у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли в 3*N* HCl (2,5мл) і нагрівали при 100°C протягом 30хв. Суміш охолоджували й очищували зворотно-фазовою ВЕРХ (5-65% ацетонітрил/вода протягом 15хв), одержуючи після випарювання розчинників вказану у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. МС-ВР *m/z* (*M*+1) обчислено: 366,1713, знайдено 366,1715.

СХЕМА 5 (АЛЬТЕРНАТИВНИЙ СИНТЕЗ)



4-(3-Метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин-8-іл)бензиламін (5-3)

СТАДІЯ А: 4-(5-Хлор-3-феніл[1,6]нафтиридин-2-іл)бензальдегід (А)

До розчину 3-3 (5,0г, 12,9ммоль) в 1,4-діоксані (30мл) при 0°C додавали 8,5мл 3*N* HCl (25,7ммоль). Суміші давали можливість нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом 1,3 години. Реакційну суміш гасили NaHCO₃ (насиченим розчином) аж до pH=7-8. Суміш екстрагували EtOAc (x3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі й сушили над MgSO₄ і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину як необхідний продукт А. РХ/МС знайдено: *M*+1=345,1.

СТАДІЯ В: Трет-бутиловий ефір [4-(5-хлор-3-феніл[1,6]нафтиридин-2-іл)бензил]карбамінової кислоти (С)

До розчину А (2,8г, 8,1ммоль) і В (1,1г, 8,9ммоль) в 15мл безводного MeCN додавали триетилсилан (8,5г, 73ммоль), потім трифтороцтову кислоту (3,7г, 32,5ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім суміш вливали у водний розчин бікарбонату натрію (30мл) і екстрагували EtOAc (x3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі й сушили над MgSO₄. Після видалення розчинника залишок очищували флеш-хроматографією на колонку, одержуючи необхідний продукт С. РХ/МС знайдено: *M*+1=446,1.

СТАДІЯ С: Трет-бутиловий ефір [4-(5-гідразино-3-феніл[1,6]нафтиридин-2-іл)бензил]карбамінової кислоти (D)

До розчину С (3,7г, 8,3ммоль) в 22мл 1,4-діоксану по краплях додавали гідразин (6,1г, 189,1ммоль). Суміш нагрівали при 100°C у мікрохвильовому реакторі протягом 5хв. Після видалення розчинника залишок збирали в EtOAc і промивали насиченим розчином NaHCO₃. Органічний шар промивали насиченим розчином солі й сушили над MgSO₄ і концентрували, одержуючи необхідний продукт D, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ/МС знайдено: M+1=442,2.

СТАДІЯ D: Трет-бутиловий ефір [4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,6]нафтиридин-8-іл)бензил]карбамінової кислоти (E)

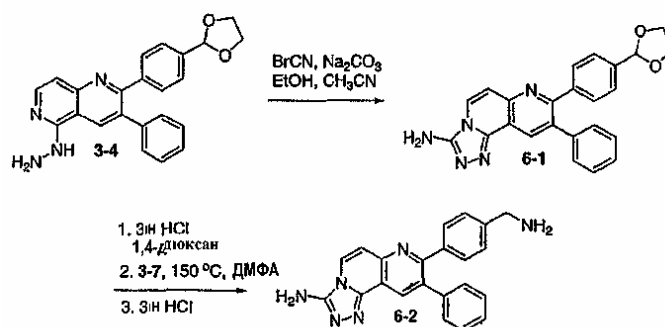
До розчину D (3,8г, 8,6ммоль) і моногідрату пара-толуолсульфонової кислоти (0,08г, 0,4ммоль) в 20мл суміші толуол/метанол (3:1) додавали триметилортоацетат (1,4г, 11,6ммоль). Розчин нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 100°C протя-

гом 35 хв. Реакційну суміш гасили твердим NaHCO₃ (0,5г). Органічний шар концентрували й очищували флеш-хроматографією на колоні (100% EtOAc - 10% MeOH/90% EtOAc протягом 35хв), одержуючи необхідний продукт E. РХ/МС знайдено: M+1=466,2.

СТАДІЯ E: 4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,6]нафтиридин-8-іл)бензиламін (5-3)

До розчину E (4,1г, 8,7ммоль) в 80мл CH₂Cl₂ по краплях додавали 40мл ТФО. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Розчинник видаляли. Залишок обробляли NaHCO₃ (насичений розчин) аж до pH=9. Суміш екстрагували EtOAc (x6). Об'єднані органічні шари концентрували й сушили над MgSO₄. Після видалення розчинника одержували необхідний продукт 5-6 у вигляді жовтої твердої речовини. РХ/МС, знайдено: M+1=366,1. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,95 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,60 (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,42-7,34 (м, 5H), 4,15 (с, 2H), 3,00(з, 3H).

СХЕМА 6



8-[4-(Амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-амін (6-2)

СТАДІЯ А: 8-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-амін (6-1)

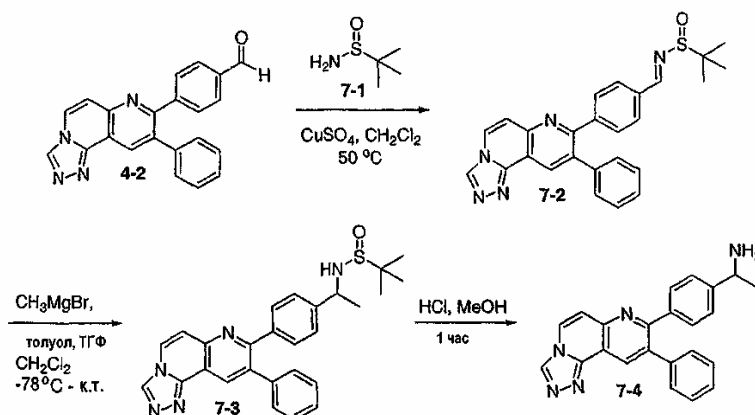
До безводного EtOH (1мл) додавали бромціан (0,104мл, 0,52ммоль, 5М у MeCN), потім карбонат натрію (96мг, 0,91ммоль). Додавали [2-(4-[1,3]Діоксолан-2-ілфеніл)-3-феніл[1,6]нафтиридин-5-іл]гідразин (3-4, 100мг, 0,26ммоль) і суміш перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі й отриману в результаті тве-

рду речовину використовували без додаткового очищення. МС-НР m/z (M+1) обчислено: 410,2; знайдено 410,1.

СТАДІЯ В: 8-[4-(Амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-амін (6-2)

Вказану у заголовку сполуку одержували з 8-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-аміну (6-1), використовуючи способи, описані на схемі 5 (від 5-1 до 5-3). МС-НР m/z (M+1) обчислено: 367,2; знайдено 367,1.

СХЕМА 7



1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанамін (7-4)

СТАДІЯ А: 2-метил-N-[(1E)-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метиліден}пропан-2-сульфінамід (7-2)

Рацемічний 2-метил-2-пропансульфінамід (7-1, 647мг, 5,3ммоль), сульфат міді (1,70г, 7,30ммоль) і альдегід 4-2 (511мг, 1,45ммоль) перемішували в метиленхлориді (10мл) протягом 5 днів при 50°C. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через целіт, концентрували до мінімального об'єму й очищували автоматизованою хроматографією на силікагелі (0-10% MeOH в CH₂Cl₂ протягом 30хв), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді коричневої піни. МС-НР *m/z* (M+1) обчислено: 454,2; знайдено 454,2.

СТАДІЯ В: 2-метил-N-{1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етилпропан-2-сульфінамід (7-3)

Розчин броміду метилмагнію (13,5мл 1,4 М розчини в суміші 3:1 толуол/ТГФ, 19ммоль) додавали до перемішаного розчину 2-метил-N-[(1E)-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метиліден}пропан-2-сульфінамід (7-2, 298мг, 0,66ммоль) у метиленхлориді (5мл) при -78°C і розчин нагрівали до кімнатної температури.

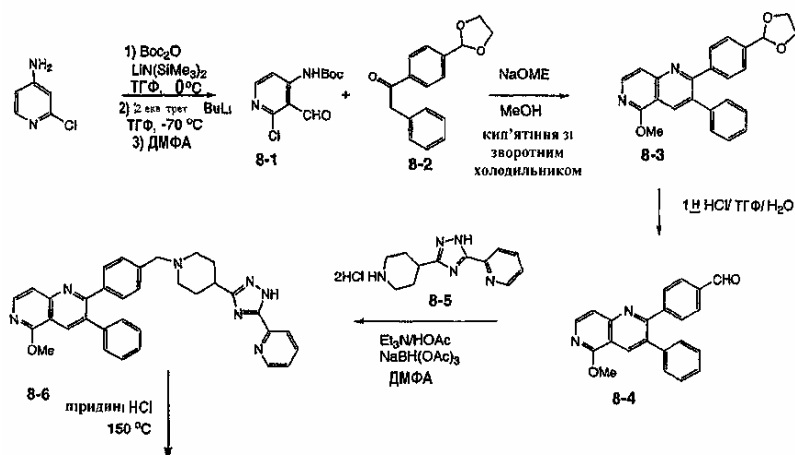
Через 18 годину реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи піну бурштинового кольору, яку очищували хроматографією на силікагелі (0-10% MeOH/CH₂Cl₂ протягом 30хв), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді жовтої піни. МС-НР *m/z* (M+1) обчислено:

470,2; знайдено 470,3.

СТАДІЯ С: 1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанамін (7-4)

До перемішаного розчину 2-метил-N-{1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил}пропан-2-сульфінамід (7-3, 180мг, 0,38ммоль) у метанолі (6мл) додавали концентровану HCl (1,5мл). Через 1 годину додавали воду й суміш промивали метиленхлоридом. Водну частину підлужнювали насиченим розчином карбонату натрію й екстрагували метиленхлоридом. До органічного шару додавали 2н HCl (5мл) і суміш концентрували до мінімального об'єму. Сирий продукт очищували, використовуючи зворотню-фазову препаративну ВЕРХ, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини. МС-НР *m/z* (M+1) обчислено: 366,2, знайдено 366,3.

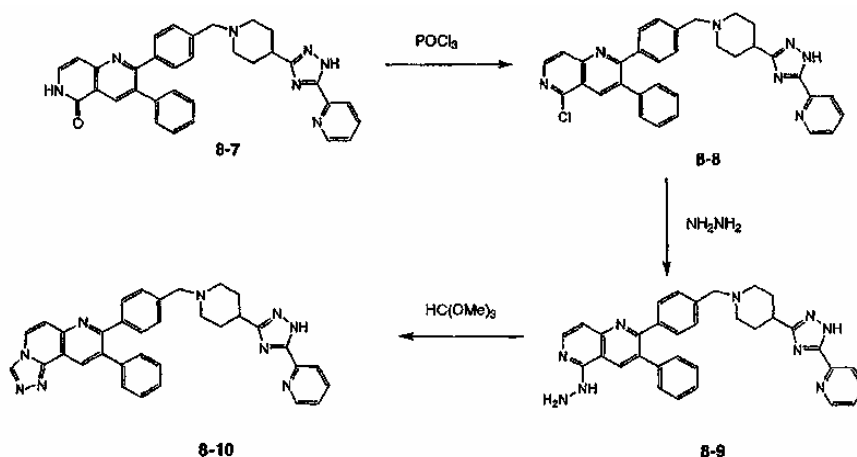
СХЕМА 8



113

87929

114



9-феніл-8-{4-[4-(5-піридин-2-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)піперидин-1-ілметил]феніл}-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,6]нафтиридин (8-10)

Трет-бутил(2-хлор-3-формілпіридин-4-іл)карбамат (8-1)

Розчин 4-аміно-2-хлорпіридину (1,28г, 10ммоль) і ди-трет-бутилкарбонату (2,21г, 10,1ммоль) у ТГФ (20мл) охолоджували до 0°C і повільно додавали 1М розчин біс(триметилсиліл)аміду літію в ТГФ (20мл, 20ммоль), підтримуючи температуру нижче 0°C . Реакційній суміші давали можливість нагрітися до кімнатної температури протягом однієї години й потім гасили додаванням 1,5н водного розчину хлориду амонію (15мл). Суміш екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином солі й органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували й упарювали. Залишок розтирали в діетиловому ефірі, одержуючи очищений трет-бутил(2-хлорпіридин-4-іл)карбамат. Залишкові розчини піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 25-45% етилацетат/гексан, одержуючи додаткову кількість продукту.

Розчин трет-бутил(2-хлорпіридин-4-іл)карбамату (1,14г, 5ммоль) у безводному ТГФ (20мл) охолоджували до -70°C в інертній атмосфері й повільно додавали 1,7М трет-бутиллітій/пентан (8мл, 13,5ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом двох годин і потім додавали безводний ДМФА (1,2мл, 15,5ммоль). Реакційній суміші давали можливість повільно нагрітися до кімнатної температури протягом трьох годин. Реакційну суміш гасили 3н HCl (12мл) і розбавляли діетиловим ефіром. Ефірний шар промивали водним розчином NaHCO_3 , сушили (над Na_2SO_4), фільтрували й упарювали. Залишок розтирали в холодному діетиловому ефірі, одержуючи очищений трет-бутил(2-хлор-3-формілпіридин-4-іл)карбамат. Залишкові розчини піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 15-20% етилацетат/гексан, одержуючи додаткову кількість продукту. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 11,0 (1H, ушир, с), 10,52 (1H, с), 8,38 (1H, д, $J=6$ Гц), 8,31 (1H, д, $J=6$ Гц), 1,54 (9H, с); m/e ($m+1$): 257,2.

1-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-2-фенілетанон (8-2)

До розчину 4-ціанобензальдегіду (20,0г, 152,5ммоль) і етиленгліколю (25,5мл, 457,5ммоль) у толуолі (250мл) додавали паратолуолсульфову кислоту (300 мг). Колбу обладнали пасткою Діна-Старка й суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 5 годину суміш концентрували. Залишок збирали в етилацетаті й промивали насиченим розчином NaHCO_3 , водою (2х) і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували й концентрували, одержуючи 4-(1,3-діоксолан-2-іл)бензонітрил у вигляді прозорого масла, що стверджувалося у вакуумі: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,67 (2H, д, $J=8,06$ Гц), 7,59 (2H, д, $J=8,30$ Гц), 5,85 (1H, с), 4,13-4,05 (4H, м).

До розчину 4-(1,3-діоксолан-2-іл)бензонітрилу (5,0г, 28,54ммоль) у безводному ТГФ (100мл) повільно при 0°C додавали хлорид бензилмагнію (36мл, 20% мас. розчин у ТГФ, 43ммоль). Через одну годину суміш нагрівали до кімнатної температури. Через четверту годину суміш охолоджували до 0°C і гасили насиченим розчином NH_4Cl . Суміш нагрівали до кімнатної температури й екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували й концентрували. Флеш-хроматографія на колонці (10% етилацетат/гексани) давала 1-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-2-фенілетанон у вигляді блідо-жовтої твердої речовини: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,02 (2H, д, $J=8,30$ Гц), 7,57 (2H, д, $J=8,30$ Гц), 7,38-7,24 (5H, м), 5,86 (1H, с), 4,29 (2H, с), 4,28-4,09 (4H, м).

2-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-5-метокси-3-феніл-1,6-нафтиридин (8-3)

До неповного розчину 1-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-2-фенілетанону (997мг, 3,72ммоль) і трет-бутил(2-хлор-3-формілпіридин-4-іл)карбамату (924мг, 3,6ммоль) у безводному метанолі (14мл) додавали суміш 25% мас. метоксид натрію/метанол (2,5мл, 11,4ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 65°C протягом чотирьох годин. Охолоджену реакційну суміш концентрували, щоб видалити метанол і залишок розподіляли між водою й етилацетатом. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували й упарювали. Залишок розтирали в холодному ефірі, одержуючи очищений 2-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-5-метокси-3-феніл-1,6-

нафтиридин. Залишкові розчини очищували хроматографією на силікагелі, і елюювання сумішшю 20-40% етилацетат/гексан давало додаткову кількість продукту. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,54 (1H, c), 8,23 (1H, д, $J=5,9$ Гц), 7,55 (1H, д, $J=5,9$ Гц), 7,48 (2H, д, $J=8$ Гц), 7,40 (2H, д, $J=8$ Гц), 7,29-7,30 (3H, м), 7,22-7,25 (2H, м), 4,16 (3H, c), 4,02-4,11 (4H, 2 м), m/e ($m+1$): 385,1.

4-(5-метокси-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)бензальдегід (8-4)

До розчину 2-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-5-метокси-3-феніл-1,6-нафтиридину (760мг, 1,98ммоль) у ТГФ (8мл) додавали 1н HCl (6мл) і розчин перемішували протягом трьох годин. Етилацетат додавали й суміш підлужнювали водним розчином Na_2CO_3 . Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок розтирали в діетиловому ефірі, одержуючи чистий продукт. Залишкові розчини очищували хроматографією на колонці із силікагелем, і елюювання сумішшю 10-30% етилацетат/гексан давало додаткову кількість продукту. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 10,10 (1H, c), 8,60 (1H, c), 8,26 (1H, д, $J=6$ Гц), 7,81 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 7,62 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=6,1$ Гц), 7,30-7,32 (3H, м), 7,21-7,23 (2H, м), 4,17 (3H, c), m/e ($m+1$): 341,1.

Дигідрохлорид 2-(3-піперидин-4-іл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)піридину (8-5)

Карбонілдіімідазол (3,57г, 22ммоль) додавали до розчину 1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбонової кислоти (4,59г, 20ммоль) у метиленхлориді (50мл) і перемішували протягом двох годин аж до припинення виділення газу. Потім у реакційній суміші додавали гідразин (0,8мл, 26ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще протягом двох годин. Реакційну суміш розбавляли додатковою кількістю метиленхлориду й промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували й розчинник випарювали, одержуючи в'язкий залишок. Розтирання в діетиловому ефірі давало трет-бутил-4-(гідразинокарбоніл)піперидин-і-карбоксилат у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 6,77 (1H, ушир, c), 4,15 (2H, ушир, c), 3,90 (2H, ушир, c), 2,75 (2H, ушир, c), 2,22 (1H, м), 1,78 (2H, ушир, д, $J=11,9$ Гц), 1,66 (2H, ушир,кв, $J=12,2$ Гц, $J=27,5$ Гц), 1,47 (9H, c).

Отриману речовину (2,43г, 10ммоль) розчиняли в безводному 2-етоксіетанолі (20мл) і до розчину додавали 2-ціанопіридин (1,14г, 11ммоль). Після додавання суміші 25% мас. метоксид натрію/метанол (1,1мл, ~5ммоль) суміш нагрівали до 130°C протягом 16 годин. Охолоджену реакційну суміш нейтралізували оцтовою кислотою й розподіляли між етилацетатом і водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , солі видаляли фільтруванням і розчинник випарювали у вакуумі. Отриманий залишок розтирали в діетиловому ефірі, одержуючи трет-бутил-4-(5-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,70 (1H, д, $J=3,9$ Гц), 8,19 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,87 (1H, дт, $J=1,7$ Гц, $J=8$ Гц), 7,40 (1H, м), 4,20 (2H, ушир, c), 3,03 (1H, м),

2,95 (2H, ушир, c), 2,09 (2H, ушир, д, $J=12$ Гц), 1,86 (2H, ушир,кв, $J=4,2$ Гц), 1,49 (9H, c); m/e ($m+1$): 330,2.

Отриману речовину (2,68г, 8,14ммоль) суспендували в суміші 4н HCl /діоксан. Реакційну суміш у закритій судині перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім розбавляли діетиловим ефіром. Тверду речовину виділяли фільтруванням і гігроскопічну тверду речовину обробляли ацетонітрилом. Отриману тверду речовину виділяли фільтруванням і частково розчиняли в гарячому метанолі. Після охолодження й додавання до розчину деякої кількості етилового ефіру 2-(3-піперидин-4-іл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)піридин повільно випадав в осад у вигляді дигідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,10 (1H, ушир, c), 8,92 (1H, ушир, c), 8,73 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 8,10-8,20 (2H, м), 7,64 (1H, т, $J=5,7$ Гц), 3,33 (2H, ушир, д, $J=12,7$ Гц), 3,16 (1H, м), 3,05 (2H, ушир, кв, $J=11,9$ Гц, $J=21,8$ Гц), 2,18 (2H, ушир, д, $J=11,5$ Гц), 1,99 (2H, ушир, кв, $J=11,0$ Гц, $J=22,2$ Гц); m/e ($m+1$): 230,3.

5-метокси-3-феніл-2-(4-[[4-(5-тридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)тперидин-1-іл]метилфеніл]-1,6-нафтиридин (8-6)

До розчину дигідрохлориду 2-(3-піперидин-4-іл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)піридину (542мг, 1,80ммоль) і 4-(5-метокси-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)бензальдегіду (560мг, 1,65ммоль) у безводному ДМФА (6мл) додавали триетиламін (0,83мл, 6ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали оцтову кислоту (1,03мл, 18ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім однією порцією додавали триацетоксиборгідрид натрію (367мг, 1,73ммоль) і перемішували протягом шести годин. Після перевірки за допомогою РХ/МС визначили, що реакція не була завершена, додавали додаткові порції триацетоксиборгідриду натрію (2х90 мг) протягом декількох наступних годин, за цей час реакція була завершена. Суміш розбавляли етилацетатом і додавали водний розчин Na_2CO_3 . Органічний шар відокремлювали і двічі промивали водою, сушили (Na_2SO_4) і розчинник випарювали. Залишок обробляли ацетонітрилом і після охолодження твердий продукт виділяли фільтруванням. Отриману тверду речовину суспендували в гарячому етилацетаті й повільно додавали метанол аж до повного розчинення. Потім розчинники випарювали до невеликого об'єму й давали можливість охолонути, при цьому викристалізовувався чистий продукт. Залишкові розчини очищували хроматографією на колонці із силікагелем, і елюювання сумішшю 1-7% метанол/етилацетат давало додаткову кількість продукту. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,66 (1H, д, $J=4,7$ Гц), 8,54 (1H, c), 8,23 (1H, д, $J=6$ Гц), 8,16 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,83 (1H, дт, $J=1,7$ Гц, $J=7,8$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=6$ Гц), 7,40 (2H, д, $J=8$ Гц), 7,36 (1H, дд), 7,28-7,30 (3H, м), 7,23-7,25 (2H, м), 4,16 (3H, c), 3,54 (2H, c), 2,96 (2H, ушир, д, $J=11,5$ Гц), 2,85 (1H, т, $J=3,7$ Гц), 2,06-2,17 (4H, м), 1,92-2,01 (2H, м), m/e ($m+1$): 554,3, 277,9 [($m+2$)/2].

3-Феніл-2-(4-[[4-(5-тридин-2-ш- 1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метилфеніл]-1,6-нафтиридин-5(6Ш-он(8-7)

Суміш 5-метокси-3-феніл-2-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)-1,6-нафтиридину (725мг, 1,31ммоль) і гідрохлориду піридину (6,9г, ~60ммоль) нагрівали при 150°C протягом десяти хвилин. Охолоджений залишок розчиняли в мінімальній кількості води й нейтралізували водним розчином NaHCO_3 . Преципітовану тверду речовину збирали фільтруванням і очищували хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю 1-14% метанол/етилацетат (насичений NH_4OH). Виділений продукт обробляли сумішшю метанол/ацетонітрил, одержуючи чистий продукт. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 11,58 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 8,68 (1H, ушир, с), 8,39 (1H, с), 8,03 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,50 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 7,31-7,33 (5H, м), 7,24-7,25 (4H, м), 6,79 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 3,50 (2H, с), 2,84 (2H, ушир.д, $J=10,5$ Гц), 2,72 (1H, м), 2,08 (2H, ушир.т, $J=11$ Гц), 1,95 (2H, ушир.д, $J=11,6$ Гц), 1,77 (2H, м). m/e ($m+1$): 540,3, 270,9 [$(m+2)/2$].

5-хлор-3-феніл-2-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)піперидин-1-ілметил]феніл}[1,6]нафтиридин (8-8)

Суміш 8-7 (5,5г, 10,2ммоль) і POCl_3 (50,0г, 326,1ммоль) і ДМФА (0,3г, 4,1ммоль) кип'ятили зі зворотним холодильником при 130°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували й концентрували, щоб видалити POCl_3 . Додавали 40мл толуолу й концентрували, одержуючи тверду речовину. До твердої речовини додавали 50мл H_2O і 40мл NaHCO_3 (насичений) і 20мл 1Н NaOH до рН=9. Суміш перемішували, щоб преципітувати тверду речовину, яку збирали фільтруванням у

видляді необхідного продукту 8-8. Продукт промивали водою й CH_3CN і сушили у вакуумі.

PX/MS: $M+1=559,09$.

(3-феніл-2-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)піперидин-1-ілметил]феніл}[1,6]нафтиридин-5-іл)гідазин (8-9)

Суспензію 8-8 (4,3г, 7,7ммоль) в 30мл 1,4-діоксану й гідазину (7,4г, 231,1ммоль) нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 5хв. Суміш охолоджували й концентрували, щоб видалити розчинники. Додавали толуол 40мл (х3) і видаляли у вакуумі, щоб видалити залишковий гідазин. Необхідний продукт 8-9 одержували у вигляді твердої речовини.

PX/MS: $M+1=554,4$.

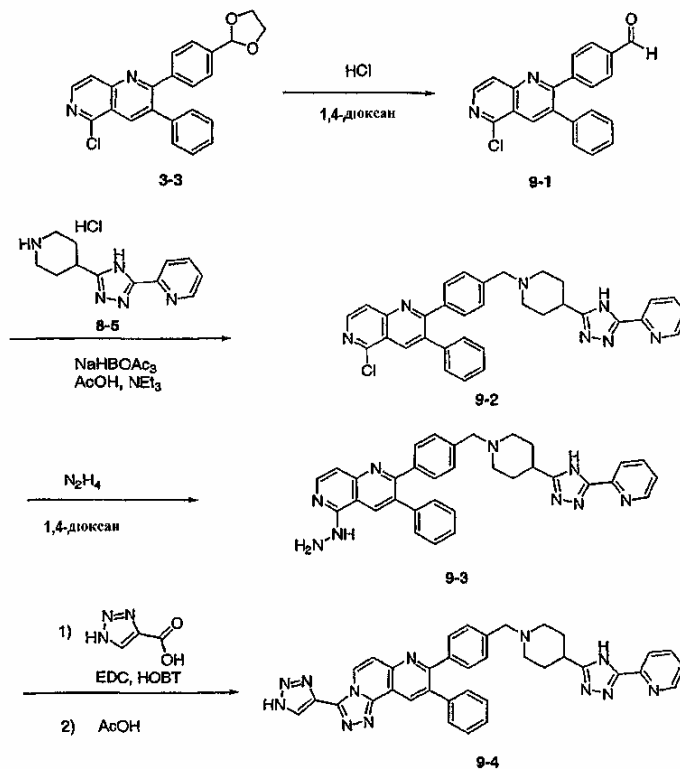
9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)піперидин-1-ілметил]феніл}[1,2,4]риазоло[3- f][1,6]нафтиридин (8-10)

До розчину 8-9 (4,5г, 8,1ммоль) в 20мл метанолу й 60мл толуолу додавали триметоксиортоформіат (3,5г, 32,5ммоль) і толуолсульфонову кислоту (0,1г, 0,8ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 годин. Після видалення розчинника залишок очищували флеш-хроматографією на колонці (від 100% CHCl_3 до 50% CHCl_3 і 50% метанолу), одержуючи необхідний продукт 8-10.

МС-ВР: $M+1$ (обчислено) = 564,2619, знайдено = 564,2589

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 9,35 (1H, с), 8,96 (1H, с), 8,72 (1H, д), 8,59 (1H, д), 8,28-8,10 (2H, м), 7,68-7,48 (6H, м), 7,40-7,30 (5H, м), 4,40 (2H, с), 3,68-3,20 (5H, м), 2,50-2,10 (4H, м).

СХЕМА 9



9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)-3-(1Н-1,2,3-триазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (9-4)

4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)бензальдегід (9-1)

До перемішаного розчину 3-3 (16г, 41,1ммоль) у безводному 1,4-діоксані (75мл) при 0°C додавали 33Н НСІ (27мл). Потім реакційній суміші давали можливість досягти кімнатної температури й перемішували протягом приблизно 3 годин. Після завершення реакцію гасили насиченим розчином NaHCO_3 до $\text{pH} > 7$. Продукт екстрагували етилацетатом (3х150мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і MgSO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи 4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)бензальдегід 9-1 у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. РХ/МС (М+1) обчислено: 345,8; знайдено: 345,0.

5-хлор-3-феніл-2-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил} феніл)-1,6-нафтиридин (9-2)

До перемішаного розчину 9-1 (4,9г, 14,2ммоль) і 8-5 (4,2г, 15,6ммоль) в NMP (50мл) додавали триетиламін (6мл, 42,6ммоль), потім оцтову кислоту (1,6мл, 28,4ммоль). Після перемішування при температурі навколишнього середовища протягом ночі порціями додавали триацетоксиборгідрид натрію (3,6г, 17ммоль). Після завершення реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином NaHCO_3 , потім водою, потім насиченим розчином солі Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і MgSO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищували, використовуючи флеш-хроматографію на діоксиді кремнію (градієнт: 0% - 10% MeOH в CHCl_3 протягом 25хв), одержуючи 9-2 у вигляді жовтогарячої твердої речовини. РХ/МС (М+1) обчислено: 559,1; знайдено: 559,2.

5-гідазино-3-феніл-2-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)-1,6-нафтиридин (9-3)

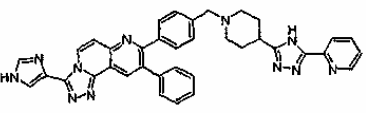
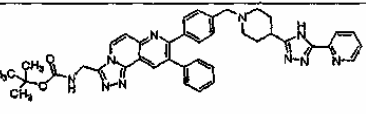
До перемішаного розчину 9-2 (5г, 8,9ммоль) у безводному 1,4-діоксані (20мл) додавали гідазин (5,9мл, 188,1ммоль). Розчин нагрівали до 100°C у мікрохвильовому реакторі протягом 5 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі й три рази проводили азеотропне сушіння з толуолом. Неочищену тверду речовину розтирали в насиченому розчині NaHCO_3 протягом 20 хвилин. Суспензію фільтрували й промивали більшою кількістю води. Тверду речовину три рази азеотропно сушили з толуолом, одержуючи 9-3 у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. РХ/МС (М+1) обчислено: 554,6; знайдено: 554,2.

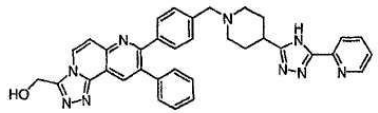
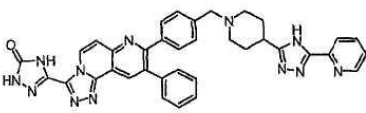
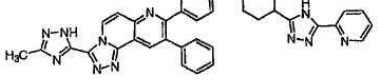
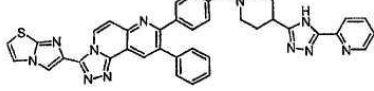
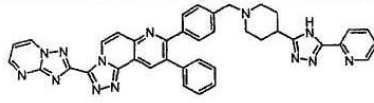
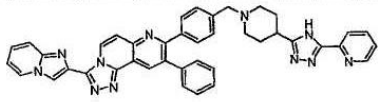
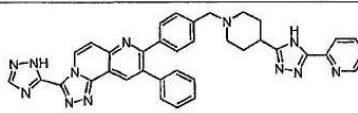
9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)-3-(1Н-1,2,3-триазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (9-4)

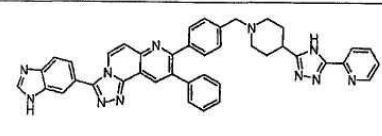
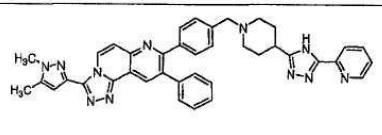
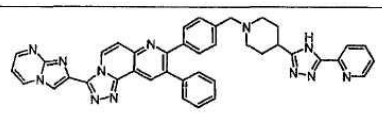
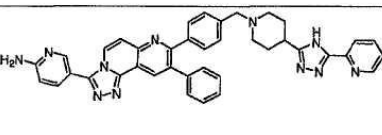
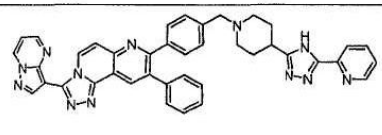
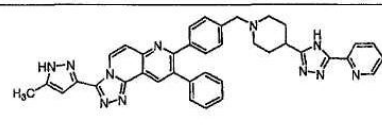
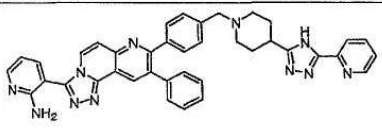
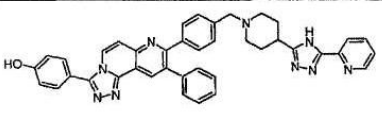
До перемішаного розчину 9-3 (2,0г, 3,6ммоль), НОВТ (0,5г, 3,9ммоль) і 1Н-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (0,4г, 3,9ммоль) у безводному ДМФА (20мл) додавали DIEA (1,2мл, 7,2ммоль), потім EDC (0,76г, 3,9ммоль). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Потім розчин обробляли 2мл оцтової кислоти й нагрівали до 80°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин фільтрували через шприцевий фільтр і очищували зворотно-фазовою ВЕРХ на колонці C18, одержуючи 9-4 у вигляді твердої речовини. МС (М+1), обчислено: 631,2789; знайдено: 631,2778.

У наступній таблиці (таблиця 3) вказані сполуки, отримані з використанням способів відповідно до схеми 9, із заміною 8-9 відповідним аміном і із заміною 1Н-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти відповідною карбоною кислотою. Сполуки 9-5 - 9-8 і 9-13 - 9-25 виділяли у вигляді НСІ-солей. Сполуки 9-9 - 9-12 виділяли у вигляді ТФО-солей.

Таблиця 3

Спо л.	Структура	Назва	МС-ВР m/z (М+Н)
9-5		3-(1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин	630,2831
9-6		трет-бутил[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл]метилкарбамат	693,3394

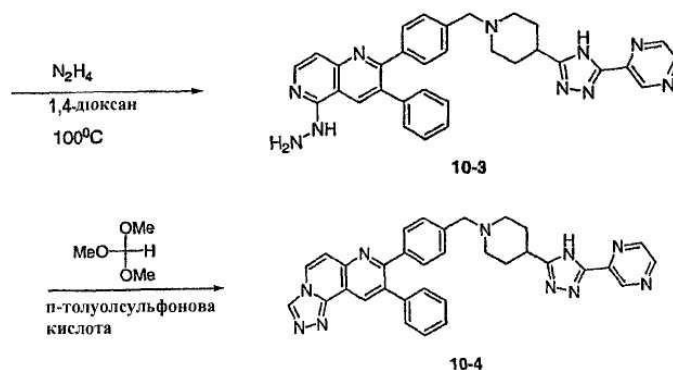
9-7		[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазол о[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанол	594,2703
9-8		5-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазол о[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл]-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-он	647,2729
9-9		3-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазол о[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин	645,2948
9-10		3-імідазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тіазол-6-іл-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазол о[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин	686,2547
9-11		9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)-3-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин	682,2902
9-12		3-імідазо[1,2- <i>a</i>]піридин-2-іл-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазол о[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин	МС-НР (M+1)=6 80.3
9-13		9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)-3-(1Н-1,2,4-триазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин	631,2792

9-14		3-(1H-бензімідазол-6-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин	680,2988
9-15		3-(1,5-диметил-1Н-піразол-3-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин	658,3145
9-16		3-імідазо[1,2- <i>a</i>]піримідин-2-іл-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин	681,2949
9-17		5-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл]піридин-2-амін	656,2988
9-18		9-феніл-3-піразоло[1,5- <i>a</i>]піримідин-3-іл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин	681,2951
9-19		3-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин	644,2998
9-20		3-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл]піридин-2-амін	656,298
9-21		4-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл]фенол	656,288

9-22		3-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл]фенол	656,288
9-23		2-[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл]фенол	656,2894
9-24		1-{4-[3-(5-оксо-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}піперидин-4-карбоксамід	546,2344

СХЕМА 10

9-25		1-[4-(3-імідазо[1,2- <i>a</i>]піридин-2-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]піперидин-4-карбоксамід	579,2598
------	--	---	----------



9-феніл-8-(4-{[4-(5-піразин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин(10-4)

2-(3-піперидин-4-іл-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)піразин (10-1)

До розчину 1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбоної кислоти (120г, 520ммоль) у ДХМ (250мл) порціями додавали карбонілдіімідазол (96 г, 590 ммоль) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин реакційну суміш додавали до свіжоприготованого розчину гідазину (27г, 840ммоль) у ДХМ (100мл). Через 30 хвилин реакційну суміш промивали насиченим розчином карбонату натрію, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Отриману в результаті тверду речовину суспендували в ефірі

й фільтрували, одержуючи трет-бутил-4-(гідазинокарбоніл)піперидин-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,00 (с, 1Н), 4,15-4,10 (с, 2Н), 3,95-3,90 (м, 2Н), 2,80-2,60 (м, 2Н), 2,25-2,20 (м, 12Н), 1,62-1,55 (м, 2Н), 1,40 (с, 9Н).

Розчин піразинкарбонітрилу (2,0г, 19ммоль) у метанолі (20мл) обробляли метоксидом натрію в метанолі (25% мас, 1,3мл, 5,7ммоль) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин додавали розчин трет-бутил-4-(гідазинокарбоніл)піперидин-і-карбоксилату (4,6г, 19ммоль) у метанолі (20мл) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 19 годин. Реакційну суміш концентрували, розчиняли в етоксіетанолі (50мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 22 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної

температури, гасили оцтовою кислотою (0,38мл, 6,6ммоль) і концентрували. Залишок суспендували в ефірі й фільтрували, одержуючи трет-бутил-4-(5-піразин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат у вигляді твердої речовини. МС-ВР(M+H⁺): знайдено = 331,1876, обчислено = 331,1877. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,70 (дд, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 8,64 (д, J=2,4 Гц, 2H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,97 (м, 2H), 2,07-2,03 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Розчин трет-бутил-4-(5-піразин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилату (6,0г, 18ммоль) у трифтороцтовій кислоті (25мл) перемішували при кімнатній температурі. Через 1 годину реакційну суміш концентрували. Отриману в результаті тверду речовину суспендували в етилацетаті й метанолі й фільтрували, одержуючи 10-1 у вигляді ТФО-солі. Сіль розчиняли в суміші 1:1 ацетонітрил:вода, наносили на іонообмінну смолу SCX, промивали ацетонітрилом і елюювали 10% NH₃ в етанолі, одержуючи 10-1 у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,28-9,26 (м, 1H), 8,70-8,68 (м, 1H), 8,60-8,58 (м, 1H), 3,35-3,22 (м, 2H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,90-2,85 (м, 2H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 2H).

5-хлор-3-феніл-2-(4-[[4-(5-піразин-2-іл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-ілметил]феніл]-1,6-нафтиридин (10-2)

До перемішаного розчину 9-1 (1г, 2,9ммоль) і 10-1 (1,09г, 3,2ммоль) в NMP (10мл) додавали триетиламін (0,8мл, 5,8ммоль), потім оцтову кислоту (0,3мл, 5,8ммоль). Після перемішування при температурі навколишнього середовища протягом ночі порціями додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,6г, 2,9ммоль). Після завершення реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином NaHCO₃, потім водою, потім насиченим розчином солі. Органічний шар сушили

Na₂SO₄ і MgSO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищували, використовуючи флеш-хроматографію на діоксиді кремнію (градієнт: 0% - 10% MeOH в CHCl₃ протягом 25 хв), одержуючи 10-2 у вигляді твердої речовини. РХ/МС (M+1) обчислено: 560,1; знайдено: 560,2.

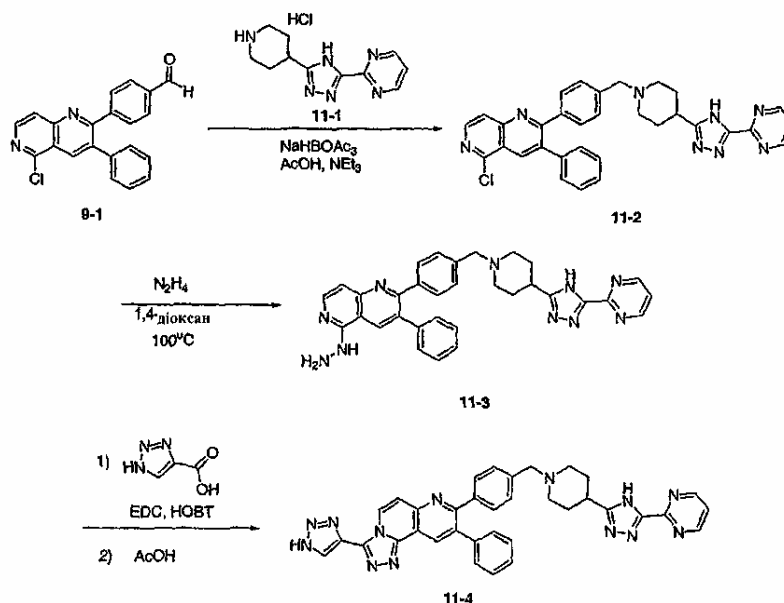
5-гідразино-3-феніл-2-(4-[[4-(5-піразин-2-іл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)-1,6-нафтиридин (10-3)

До перемішаного розчину 10-2 (0,5г, 0,9ммоль) у безводному 1,4-діоксані (5мл) додавали гідразин (0,56мл, 17,8ммоль). Розчин нагрівали до 100°C у мікрохвильовому реакторі протягом 20 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі й три рази азеотропно сушили з толуолом. Неочищена тверда речовина розтирали в насиченому розчині NaHCO₃ протягом 20 хвилин. Суспензію фільтрували й промивали більшою кількістю води. Тверду речовину три рази азеотропно сушили з толуолом, одержуючи 10-3 у вигляді коричневої твердої речовини. РХ/МС (M+1) обчислено: 555,6; знайдено: 555,2.

9-феніл-8-(4-[[4-(5-піразин-2-іл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин (10-4)

До перемішаного розчину 10-3 (0,5г, 0,9ммоль) в 16мл суміші 3:1 толуол:метанол додавали триметилортоформіат (0,3г, 2,7ммоль) і моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти (0,017г, 0,09ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100°C у мікрохвильовому реакторі протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищували зворотно-фазовою ВЕРХ на колонці C18, одержуючи 10-4 у вигляді твердої речовини. Маса (M+1) обчислено: 565,2571; знайдено: 565,2523.

СХЕМА 11



9-феніл-8-(4-[[4-(5-піримідин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)-3-(1Н-1,2,3-триазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (11-4)

2-(3-піперидин-4-іл-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)піримідин (11-1)

Суміш трет-бутил-4-(гідразінокарбоніл)піперидин-1-карбоксилату (10,1г, 41,5ммоль) і 2-ціанопіримідину (4,36г, 41,5ммоль) в 1-бутанолі (20мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Суміш концентрували, суспендували в ефірі й фільтрували, одержуючи трет-бутил-4-(5-піримідин-2-іл-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат у вигляді твердої речовини. МС ($M+H^+$): знайдено 331,2; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,92 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 7,52 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,18-4,15 (м, 2H), 3,14-3,08 (м, 1H), 2,98 (ушир.с, 2H), 2,07-2,01 (м, 2H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

К розчину трет-бутил-4-(5-піримідин-2-іл-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилату (13,6г, 41,1ммоль) у метанолі (30мл) і ДХМ (15мл) додавали насичений розчин безводного HCl в етилацетаті (60мл). Через 2 години реакційну суміш концентрували. Отриману в результаті тверду речовину суспендували в етилацетаті й метанолі й фільтрували, одержуючи 11-1 у вигляді HCl-солі. Сіль розчиняли в суміші 1:1 ацетонітрил:вода, наносили на іонообмінну смолу SCX, промивали ацетонітрилом і елюювали 10% NH_3 в етанолі, одержуючи 11-1 у вигляді твердої речовини. МС ($M+H^+$): 231,2.

5-хлор-3-феніл-2-(4-[[4-(5-піримідин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)-1,6-нафтиридин (11-2)

До перемішаного розчину 9-1 (0,25г, 0,73ммоль) і 11-1 (0,23г, 0,87ммоль) в NMP (5мл) додавали триетиламін (0,3мл, 2,2ммоль), потім оцтову кислоту (0,082мл, 1,5ммоль). Після пере-

мішування при температурі навколишнього середовища протягом ночі додавали триацетоксиборгидрид натрію (0,18г, 0,87ммоль). Після завершення реакції реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином $NaHCO_3$, потім водою, потім насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і $MgSO_4$, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи 11-2. РХ/МС обчислено: 559,1; знайдено: 559,3.

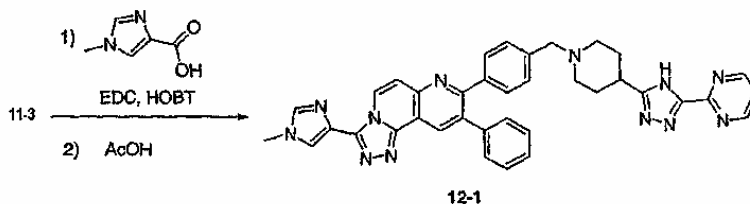
5-гідразіно-3-феніл-2-(4-[[4-(5-піримідин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)-1,6-нафтиридин (11-3)

До перемішаного розчину 11-2 (0,4г, 0,7ммоль) у безводному 1,4-діоксані (3мл) додавали гідразин (0,45мл, 14,5ммоль). Розчин нагрівали до $100^\circ C$ у мікрохвильовому реакторі протягом 5 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі й три рази азеотропно сушили з толуолом, одержуючи 11-3. РХ/МС ($M+1$) обчислено. 555,6; знайдено: 555,4.

9-феніл-8-(4-[[4-(5-піримідин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)-3-(1Н-1,2,3-триазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (11-4)

До перемішаного розчину 11-3 (0,2г, 0,36ммоль), НОВТ (0,05г, 0,4ммоль) і 1Н-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (0,05г, 0,4ммоль) у безводному ДМФА (2мл) додавали DIEA (0,18мл, 1,1ммоль) з наступним додаванням EDC (0,08г, 0,4ммоль). Розчин нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 30 хвилин при $80^\circ C$. Потім розчин обробляли 0,5мл оцтової кислоти й нагрівали до $80^\circ C$ у мікрохвильовому реакторі протягом 10хв. Після охолодження до кімнатної температури розчин пропускали через шприцевий фільтр і очищували зворотно-фазовою ВЕРХ на колонці C18, одержуючи 11-4 у вигляді твердої речовини. Маса ($M+1$) обчислено: 632,2742; знайдено: 632,274.

СХЕМА 12

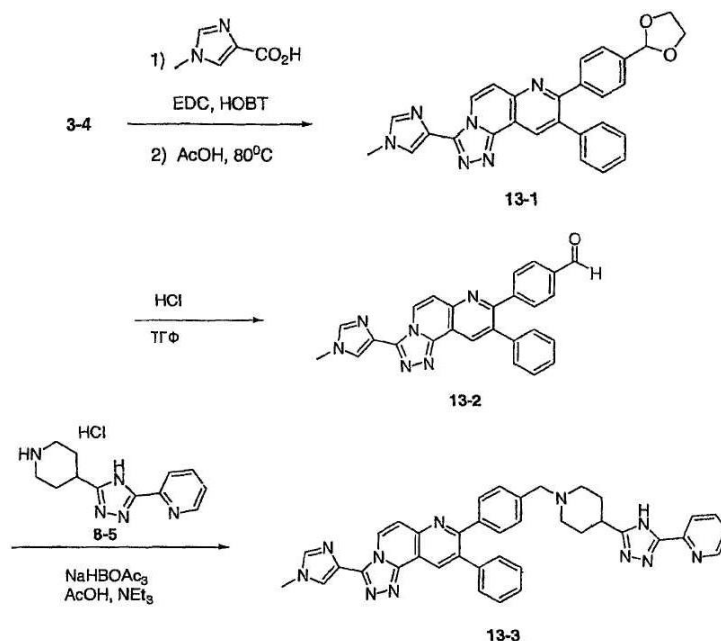


3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-[[4-(5-піримідин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (12-1)

До перемішаного розчину 11-3 (0,23г, 0,4ммоль), НОВТ (0,06г, 0,45ммоль) і 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (0,06г, 0,45ммоль) у безводному ДМФА (2мл) додавали DIEA (0,13мл, 0,8ммоль), потім EDC (0,09г, 0,5ммоль). Розчин

нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 15 хвилин при $80^\circ C$. Потім розчин обробляли 0,2мл оцтової кислоти й нагрівали до $80^\circ C$ у мікрохвильовому реакторі протягом 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури розчин пропускали через шприцевий фільтр і очищували зворотно-фазовою ВЕРХ на колонці C18, одержуючи 12-1 у вигляді твердої речовини. Маса ($M+1$) обчислено: 632,2742; знайдено: 632,274.

CXEMA 13



3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (13-3)

8-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (13-1)

До перемішаного розчину 3-4 (5г, 13ммоль), НОБТ (1,9г, 14,3ммоль), і 1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (2г, 15,6ммоль) у безводному ДМФА (100мл) додавали EDC (2,7г, 14,3ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Потім розчин обробляли 24мл оцтової кислоти й нагрівали до 80°C на масляній бані протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали рівний об'єм води й отриману в результаті суспензію фільтрували й промивали більшою кількістю води. Зібрану тверду речовину три рази азеотропно сушили з толуолом, одержуючи 13-1 у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. Маса (М+1) обчислено: 475,1877; знайдено: 475,1871.

4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензальдегід (13-2)

До перемішаного розчину 13-1 (2г, 4,2ммоль) у ТГФ (32мл) додавали 1н НСІ (32мл). У міру перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 1 години утворювалася

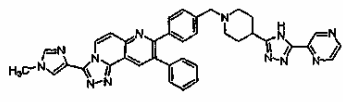
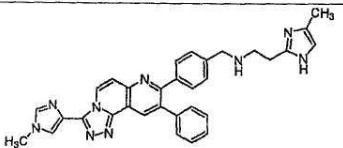
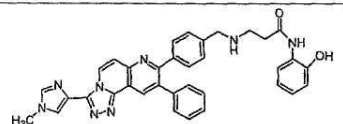
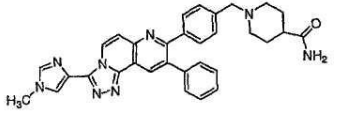
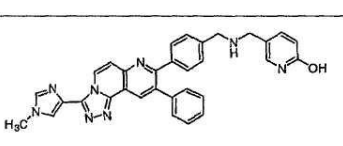
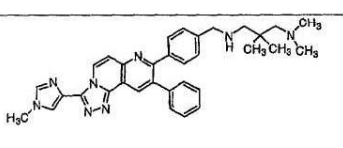
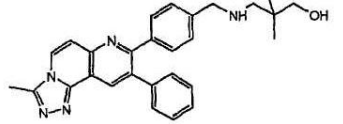
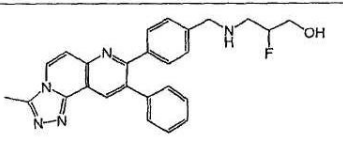
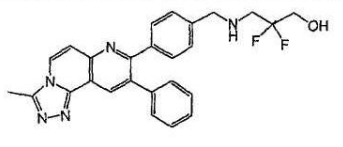
суспензія. Потім реакцію гасили 100мл насиченого розчину NaHCO₃. Суспензію фільтрували й промивали водою. Зібрану тверду речовину три рази азеотропно сушили толуолом, одержуючи 13-2 у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. Маса (М+1) обчислено: 431,1615; знайдено: 431,1616.

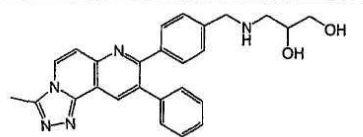
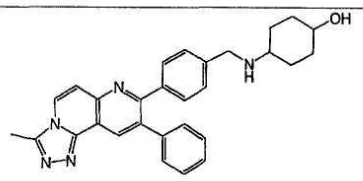
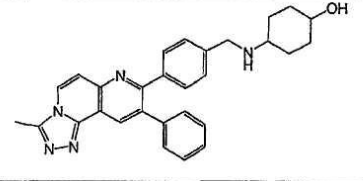
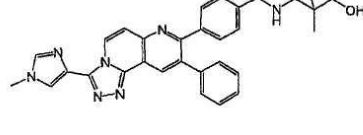
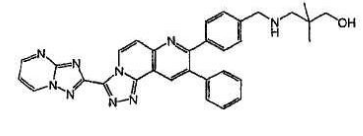
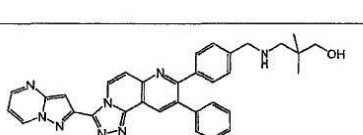
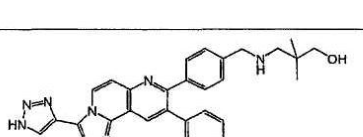
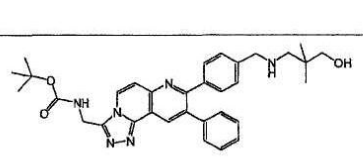
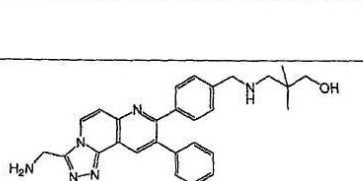
3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-[[4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (13-3)

До перемішаного розчину 13-2 (0,5г, 1,2ммоль) і 8-5 (0,34г, 1,3ммоль) в NMP (10мл) додавали триетиламін (0,33мл, 2,3ммоль), потім оцтову кислоту (0,13мл, 2,3 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі порціями додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,3г, 1,3ммоль). Після перемішування протягом 6 годин розчин фільтрували через шприцевий фільтр і очищували зворотно-фазовою ВЕРХ на колонці С18, одержуючи 13-3 у вигляді твердої речовини. Маса (М+1) обчислено: 644,2993; знайдено: 644,2988.

Наступна таблиця (таблиця 4) містить сполуки, отримані із застосуванням способів, вказаних на схемі 13, із заміною 8-5 відповідним аміном. Сполуки 13-4 -13-7, 13-10 - 13-19 і 13-21 виділяли у вигляді НСІ-солі. Сполуки 13-8 і 13-9 виділяли у вигляді ТФО-солей.

Таблиця 4

Спо л.	Структура	Назва	МС-ВР m/z (M+H)
13-4		3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[4-(5-піразин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин	645,2946
13-5		N-[2-(4-метил-1Н-імідазол-2-іл)етил]-N-(4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил)амін	540,2609
13-6		N¹-(2-гідроксифеніл)-N³-(4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил)бета-аланінамід	595,2564
13-7		1-{4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}піперидин-4-карбоксамід	543,2611
13-8		5-[(4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил)аміно)метил]піридин-2-ол	539,2302
13-9		N¹,N¹,2,2-тетраметил-N³-(4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил)пропан-1,3-діамін	545,3125
13-10		3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін	Обчислено: 452,2659 Знайдено: 452,2655
13-11		2-фтор-3-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін	Обчислено: 442,2038 Знайдено: 442,2021
13-12		2,2-дифтор-3-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін	Обчислено: 460,1944 Знайдено: 460,1926

13-13		2,3-дигідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін	Обчисле но: 440,2081 Знайден о: 440,2076
13-14		4-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]циклогексанамін	Обчисле но: 464,2445 Знайден о: 464,2448
13-15		4-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]циклогексанамін	Обчисле но: 464,2445 Знайден о: 464,2438
13-16		3-гідрокси-2,2-диметил-N-{4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}пропан-1-амін	Обчисле но: 518,2663 Знайден о: 518,2663
13-17		3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін	Обчисле но: 556,2568 Знайден о: 556,2570
13-18		3-гідрокси-2,2-диметил-N-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-a]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропан-1-амін	Обчисле но: 555,2616 Знайден о: 555,2575
13-19		3-гідрокси-2,2-диметил-N-{4-[9-феніл-3-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}пропан-1-амін	Обчисле но: 505,2459 Знайден о: 505,2453
13-20		трет-бутил{[8-(4-{[(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]метил}феніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл]метил}карбамат	Обчисле но: 567,3018 Знайден о: 567,3015
13-21		N-{4-[3-(амоніометил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}-3-гідрокси-2,2-диметилпропан-1-амін	Обчисле но: 467,2554 Знайден о: 467,2553

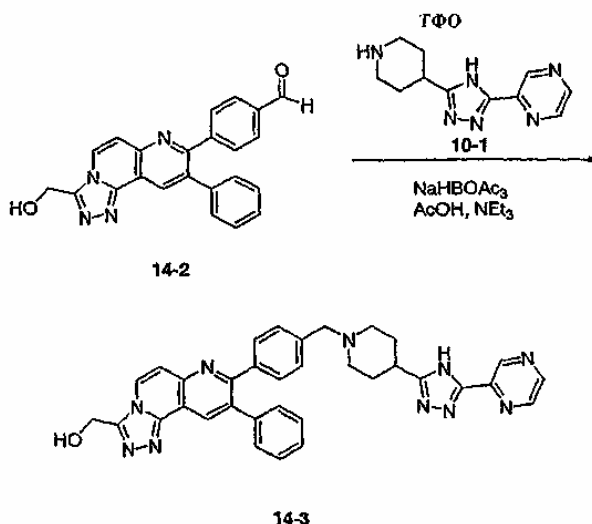
Сполука 13-4

3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-[(5-піразин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-ілметил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин (13-4)

До перемішаного розчину 13-2 (1,5г, 3,5ммоль) і 10-1 (1,4г, 4,0ммоль) в NMP (30мл) додавали триетиламін (1мл, 7ммоль), потім оцтову кислоту (0,4мл, 7ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі порціями додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,9г,

4,2ммоль). Після перемішування протягом 6 годин додавали насичений розчин NaHCO_3 аж до pH вище 7. Отриману в результаті суспензію фільтрували й промивали водою. Тверду речовину три рази азеотропно сушили толуолом і очищували, використовуючи нормально-фазову флеш-хроматографію (градієнт: від 100% CHCl_3 до 10% MeOH в CHCl_3 протягом 40хв), одержуючи 13-4 у вигляді білої твердої речовини. Маса (M+1) обчислено: 645,2946; знайдено: 645,2946.

СХЕМА 14



[9-феніл-8-(4-[(4-(5-піразин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-ілметил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанол (14-3)

{8-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл}метанол (14-1)

До перемішаного розчину 3-4 (5г, 13ммоль), НОВТ (1,9г, 14,3ммоль) і гліколевої кислоти (1,2г, 15,6ммоль) у безводному ДМФА (100мл) додавали EDC (2,7г, 14,3ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Потім розчин обробляли 5мл льодяної оцтової кислоти й нагрівали до 80°C на масляній бані протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали NaHCO_3 (водяний розчин), водою й насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи 14-1 у вигляді червоної твердої речовини. РХ/МС (M+1) обчислено: 425,5; знайдено: 425,6.

4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензальдегід (14-2).

До суспензії 14-1 (2,1г, 4,9ммоль) у ТГФ (50мл) додавали 1н HCl (50мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин реак-

ційну суміш розбавляли етилацетатом і двічі промивали водою, потім насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над MgSO_4 і Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи 14-2 у вигляді червоної твердої речовини. Маса (M+1) обчислено: 381,1346; знайдено: 381,1346.

[9-феніл-8-(4-[(4-(5-піразин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-ілметил]феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл]метанол (14-3)

До перемішаного розчину 14-2 (0,05г, 0,1ммоль) і 10-1 (0,05г, 0,15ммоль) в NMP (1мл) додавали триетиламін (0,04мл, 0,26ммоль), потім оцтову кислоту (0,01мл, 0,26ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,03г, 0,2ммоль). Після перемішування протягом 6 годин розчин фільтрували через шприцевий фільтр і очищували зворотно-фазовою ВЕРХ на колонці C18, одержуючи 14-3 у вигляді твердої речовини. Маса (M+1) обчислено: 595,2677; знайдено: 595,2679.

У наступній таблиці (таблиці 5) наведені сполуки, отримані із застосуванням способів, вказаних на схемі 14, із заміною 10-1 відповідним аміном. Сполуки 14-4, 14-5, 14-7 і 14-8 виділяли у вигляді HCl -солей. Сполуки 14-6 виділяли у вигляді ТФО-солі.

Таблиця 5

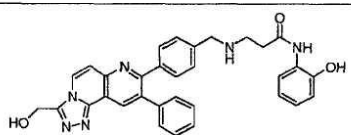
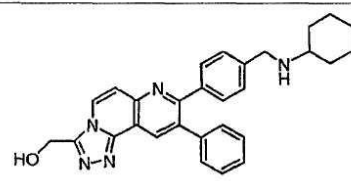
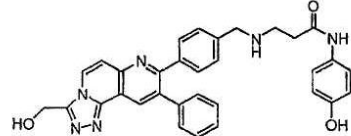
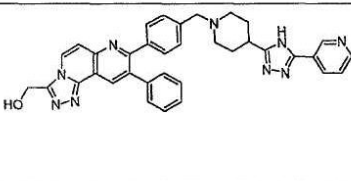
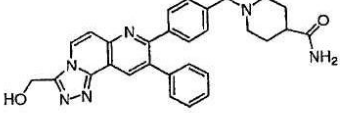
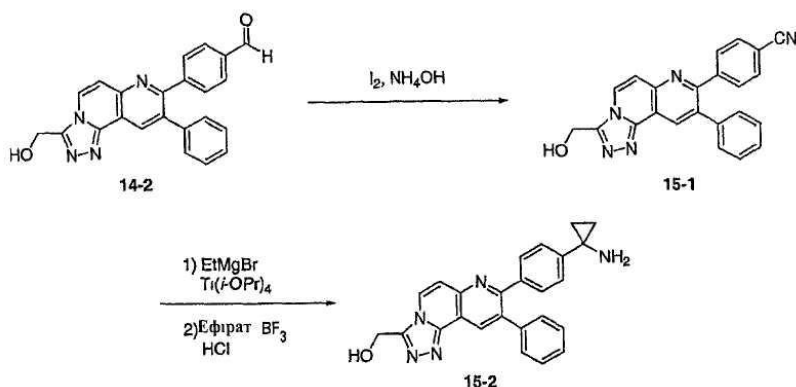
Спо л.	Структура	Назва	МС-ВР m/z (M+H)
14-4		N ³ -{4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}-N ¹ -(2-гідроксифеніл)бета-аланінамід	545,229 3
14-5		(8-{4-[(циклогексиламіно)метил]феніл}-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл)метанол	464,243 5
14-6		N ³ -{4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}-N ¹ -(4-гідроксифеніл)бета-аланінамід	545,229 6
14-7		[9-феніл-8-(4-{[4-(5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл)метанол	МС-НР (M+1)= 594,2
14-8		1-{4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}піперидин-4-карбоксамід	493,234 4

СХЕМА 15



{8-[4-(1-аміноциклопропіл)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}метанол (15-2)

4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензонітрил (15-1)

До перемішаного суспензії 14-2 (0,4г, 1,1ммоль) у безводному ТГФ (15мл) додавали 3мл концентрованого NH_4OH . Потім розчин обробляли йодом (0,4г, 1,1ммоль) з наступним перемішув-

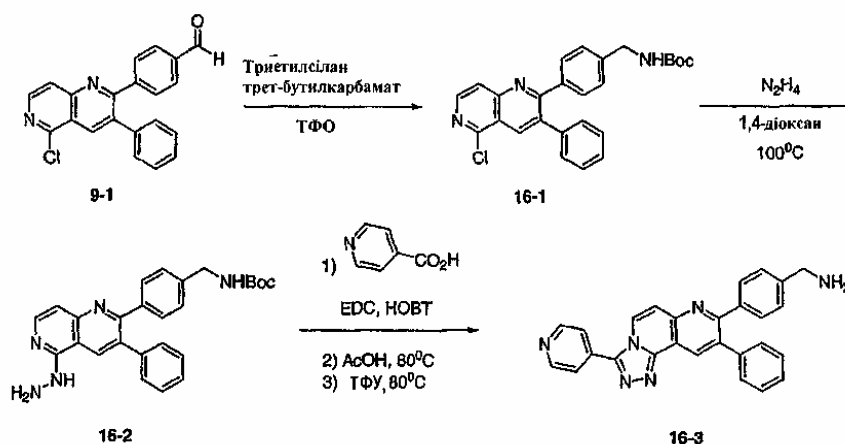
ням при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином тиосульфату натрію (20мл) і продукт три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи 15-1 у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. Маса (M+1) обчислено: 378,135; знайдено: 378,1345.

{8-[4-(1-аміноциклопропіл)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}метанол (15-2)

Бромід етилмагнію в діетиловому ефірі (0,4мл, 1,2ммоль, 3М) додавали при -70°C до розчину 15-1 (0,1г, 0,3ммоль) і ізопропoxиду титану (IV) (0,17г, 0,6ммоль) у безводному ТГФ (7мл). Через 10хв охолоджуючу баню забирали й реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування протягом 1 години додавали додаткову кількість броміду етилмагнію в діетиловому ефірі (0,18мл, 0,5ммоль, 3М) і реакційну суміш охолоджували до 0°C на льодяній бані й обробля-

ли ефіратом трифториду бору (0,18 г, 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, потім нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години. Реакцію гасили 1н НСІ з наступним перемішуванням протягом 3 годин. Розчин підлужнювали 1М NaOH, екстрагували хлороформом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі. Сирий залишок збирали в метанолі й очищували, використовуючи зворотнo-фазову ВЕРХ на колонці С18, одержуючи 15-2 у вигляді твердої речовини. РХ/МС (М+1) обчислено: 408,4; знайдено: 408,0.

СХЕМА 16



1-[4-(9-феніл-3-піридин-4-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (16-3)

Трет-бутил-4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)бензилкарбамат (16-1)

До перемішаного розчину 9-1 (7г, 20,2ммоль) і трет-бутилкарбамату (2,6г, 22,3ммоль) у безводному ацетонітрилі (35мл) додавали триетилсилан (29,1мл, 182ммоль), потім трифтороцтову кислоту (6мл, 81ммоль). Після перемішування протягом 3 годин розчин вливали у водний розчин NaHCO₃ і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, потім насиченим розчином солі. Потім органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі й очищували, використовуючи флеш-хроматографію на діоксиді кремнію. РХ/МС (М+1) обчислено: 446,9; знайдено: 446,1.

Трет-бутил-4-(5-гідразино-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)бензилкарбамат (16-2)

До перемішаного розчину 16-1 (6,8г, 15,2ммоль) у безводному 1,4-діоксані (20мл) додавали гідразин (10,8мл, 343ммоль). Розчин нагрівали до 100°C у мікрохвильовому реакторі протягом 5 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі й неочищений залишок збирали в етилацетаті й промивали водним розчином NaHCO₃, потім наси-

ченим розчином солі. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи 16-2 у вигляді жовтогарячої твердої речовини. РХ/МС (М+1) обчислено: 442,5; знайдено: 442,2.

1-[4-(9-феніл-3-піридин-4-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (16-3)

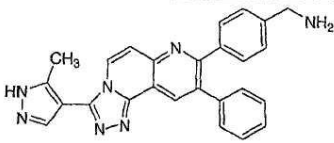
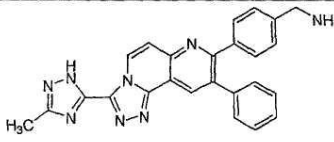
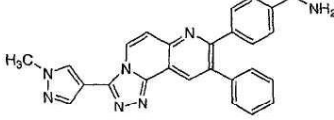
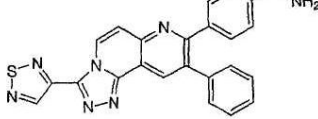
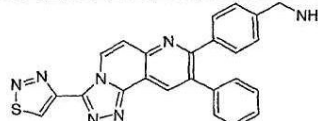
До перемішаного розчину 16-2 (0,08г, 0,2ммоль), HOBT (0,03г, 0,2ммоль) і ізонікотинової кислоти (0,02г, 0,2ммоль) у безводному ДМФА (1мл) додавали DIEA (0,08мл, 0,5ммоль), потім EDC (0,04г, 0,2ммоль). Розчин нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 80°C протягом 12хв. Потім розчин обробляли 0,5мл оцтової кислоти й нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 80°C протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури леткі речовини випарювали у вакуумі й розчин фільтрували через шприцевий фільтр і очищували зворотнo-фазовою ВЕРХ на колонці С18, одержуючи 16-3 у вигляді твердої речовини Маса (М+1) обчислено: 429,1822; знайдено: 429,1811.

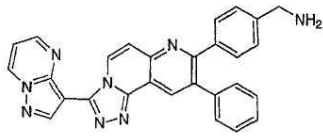
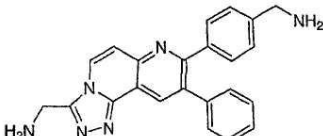
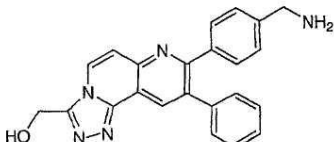
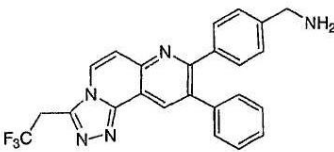
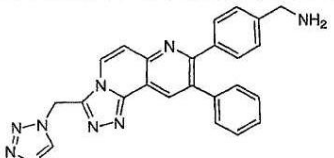
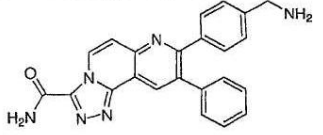
У наступній таблиці (таблиці 6) наведені сполуки, отримані із застосуванням способів, вказаних на схемі 16, із заміною ізонікотинової кислоти відповідною карбоною кислотою:

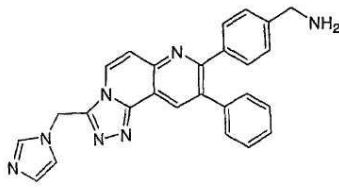
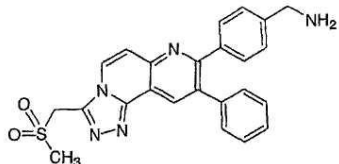
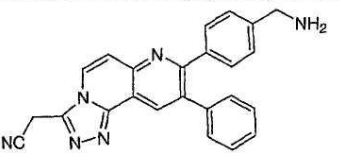
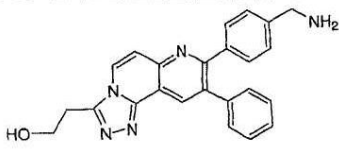
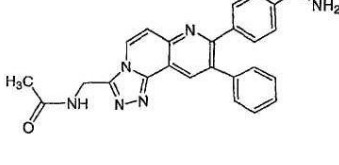
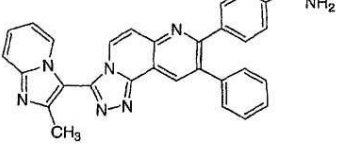
Таблиця 6

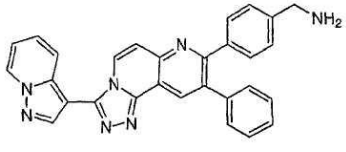
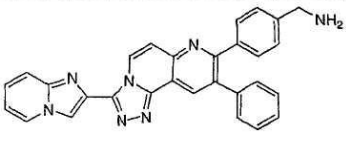
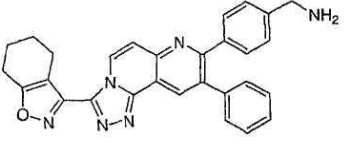
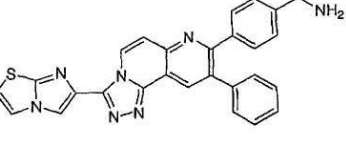
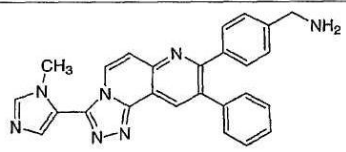
Спо л.	Структура	Назва	МС-ВР m/z (M+H)
16-4		1-{4-[3-(1-оксидопіридин-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	445,1772
16-5		1-[4-[3,9-дифеніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл]метанамін; виділений у вигляді солі HCl	428,1865
16-6		1-{4-[3-(4-фторфеніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	446,177
16-7		4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}бензонітрил; виділений у вигляді солі HCl	453,182
16-8		4-(9-феніл-3-піримідин-4-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензиламін; виділений у вигляді солі HCl	430,1774
16-9		1-{4-[3-(1-оксидопіридин-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	445,174
16-10		5-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}піридин-2-ол; виділений у вигляді солі HCl	445,1771
16-11		1-[4-(9-феніл-3-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін; виділений у вигляді солі HCl	429,1846

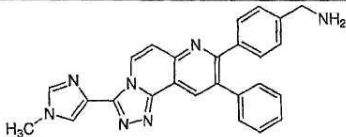
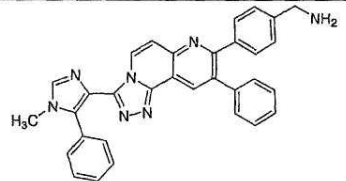
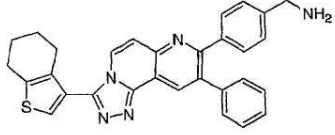
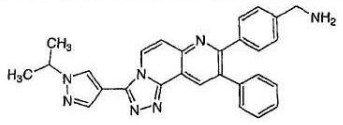
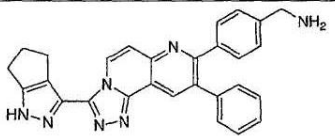
16-12		4-(9-феніл-3-піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензиламін; виділений у вигляді солі HCl	430,177
16-13		1-[4-(9-феніл-3-піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	МС-НР (M+1)=4 2 9,1
16-14		1-[4-(9-феніл-3-піразин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін; виділений у вигляді солі HCl	430,1775
16-15		1-{4-[9-феніл-3-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	419,1727
16-16		1-{4-[9-феніл-3-(1,3-тіазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	470,1824
16-17		1-{4-[9-феніл-3-(1Н-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	418,1764

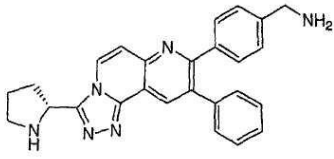
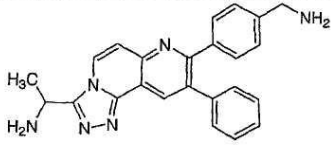
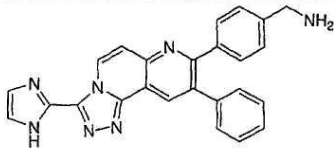
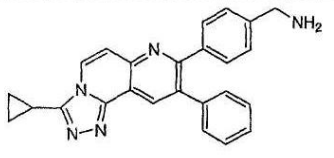
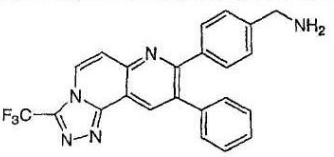
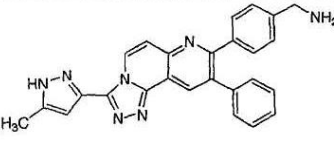
16- 18		1-{4-[3-(3-метил-1Н-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	432,193
16- 19		1-{4-[3-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін, виділений у вигляді солі HCl	433,182
16- 20		1-{4-[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	432,193
16- 21		1-{4-[9-феніл-3-(1,2,5-тіадіазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	436,1341
16- 22		1-{4-[9-феніл-3-(1,2,3-тіадіазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	436,1333

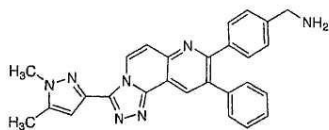
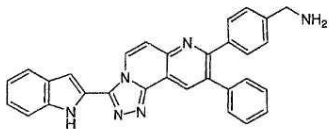
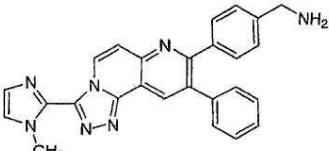
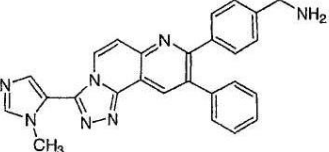
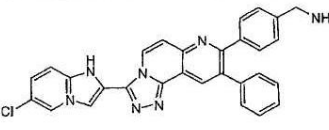
16- 23		1-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін; виділений у вигляді солі HCl	469,1882
16- 24		{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	381,1817
16- 25		{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл}метанол; виділений у вигляді солі HCl	382,1657
16- 26		1-{4-[9-феніл-3-(2,2,2-трифторетил)[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	434,1584
16- 27		1-{4-[9-феніл-3-(1Н-тетразол-1-ілметил)[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	434,1831
16- 28		{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-карбоксамід; виділений у вигляді солі HCl	МС-НР (<i>M</i> +1)=3 9 5,2

16- 29		1-{4-[3-(1H-імідазол-1-ілметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	432,1931
16- 30		1-(4-{3-[(метилсульфоніл)метил]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл)метанамін; виділений у вигляді солі HCl	444,1488
16- 31		{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}ацетонітрил; виділений у вигляді солі HCl	391,166
16- 32		2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}етанол; виділений у вигляді солі HCl	396,1819
16- 33		N-({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил)ацетамід; виділений у вигляді солі HCl	423,1925
16- 34		4-[3-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін	МС-НР (M+1)=4 8 2,2

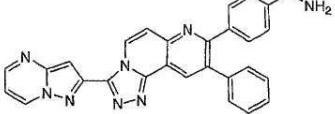
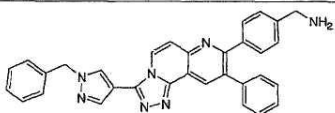
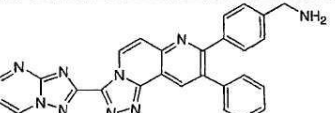
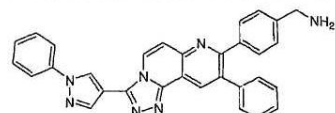
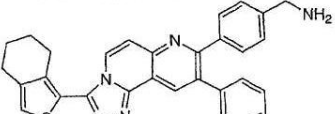
16-35		1-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін	МС-НР (M+1)=4 6 8,1
16-36		1-[4-(3-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін; виділений у вигляді вільної основи й солі НСІ	468,1923
16-37		1-{4-[9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-1,2-бензізоксазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін	МС-НР (M+1)=4 5 6,2 [M-NH2]
16-38		1-[4-(3-імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-6-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін; виділений у вигляді вільної основи й солі НСІ	474,1474
16-39		1-{4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-5-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін	МС-НР (M+1)=4 1 5,1 [M-NH2]

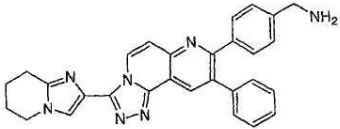
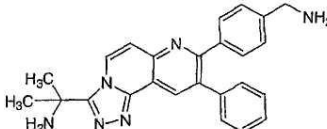
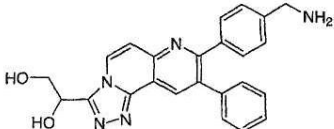
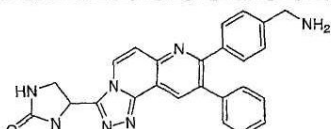
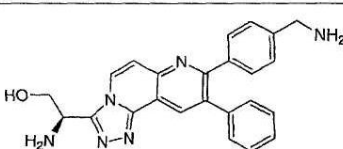
16-40		1-{4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді вільної основи й солі НСІ	МС-НР (M+1)=4 3 2,1
16-41		1-[3-(1-метил-5-феніл-1Н-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін; виділений у вигляді солі ТФО	508,2232
16-42		1-{4-[9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотієн-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін, виділений у вигляді солі ТФО	488,189
16-43		1-{4-[3-(1-ізопропіл-1Н-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін, виділений у вигляді солі ТФО	460,2245
16-44		1-{4-[9-феніл-3-(1,4,5,6-тетрагідроциклопента[с]піразол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	458,2067

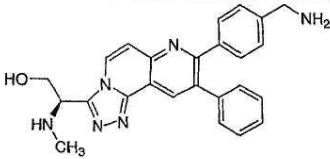
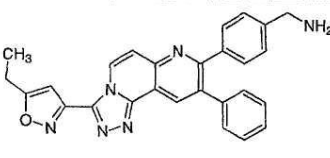
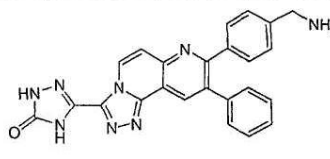
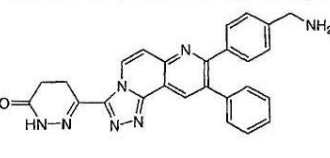
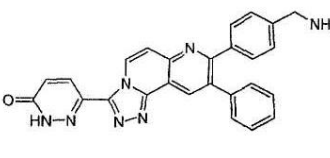
16-45		1-(4-{9-феніл-3-[(2S)-піролідин-2-іл][1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл)метанамін; виділений у вигляді солі HCl	421,2137
16-46		4-[3-(1-аміноетил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін; виділений у вигляді солі HCl	395,1962
16-47		1-{4-[3-(1H-імідазол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	418,1774
16-48		1-[4-(3-циклопропіл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	392,1866
16-49		1-{4-[9-феніл-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	420,1423
16-50		1-{4-[3-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	432,1924

16-51		1-{4-[3-(1,5-диметил-1Н-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	446,2077
16-52		4-[3-(1Н-індол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін; виділений у вигляді солі ТФО	467,1968
16-53		1-{4-[3-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	432,1921
16-54		1-{4-[3-(3-метил-2Н-3лямбда ⁵ -імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін, виділений у вигляді солі ТФО	МС-НР (M+1)=4 3 2,1
16-55		4-[3-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін; виділений у вигляді солі ТФО	МС-НР (M+1)=5 0 2,1

16-56		1-{4-[3-(1H-бензімідазол-2-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	468,1921
16-57		4-[3-(5-циклопропіл-4H-піразол-3-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін; виділений у вигляді солі ТФО	458,2087
16-58		1-{4-[9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	472,2244
16-59		4-[9-феніл-3-(3-феніл-1H-піразол-5-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін; виділений у вигляді солі ТФО	494,2085
16-60		1-(4-{9-феніл-3-[3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл][1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	486,1643

16-61		1-[4-(9-феніл-3-піразоло[1,5-а]піримідин-2-іл[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	469,1881
16-62		1-{4-[3-(1-бензил-1Н-піразол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	508,2235
16-63		1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-2-іл[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	470,1834
16-64		4-[9-феніл-3-(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін; виділений у вигляді солі ТФО	494,2085
16-65		1-{4-[9-феніл-3-(4,5,6,7-тетрагідро-2-бензотієн-1-іл)[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі ТФО	488,1901

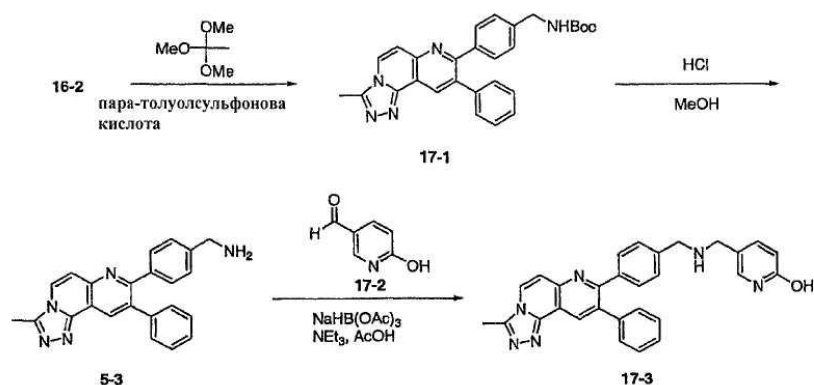
16- 66		1-{4-[9-феніл-3-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	472,2231
16- 67		2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл}пропан-2-амін; виділений у вигляді солі HCl	409,2126
16- 68		1-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл}етан-1,2-діол; виділений у вигляді солі ТФО	412,1761
16- 69		4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл}імідазолідин-2-он; виділений у вигляді солі ТФО	436,1873
16- 70		(2R)-2-аміно-2-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-3-іл}етанол; виділений у вигляді солі ТФО	411,1921

16-71		(2R)-2-((8-((4-((aminomethyl)phenyl)-9-phenyl[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naphthyridin-3-yl)-2-(methylamino)ethanol)phenyl)-9-phenyl[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naphthyridin-8-yl)methanamine; виділений у вигляді солі ТФО	425,2077
16-72		1-((4-((3-(5-ethylisoxazol-3-yl)-9-phenyl[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naphthyridin-8-yl)phenyl)methanamine; виділений у вигляді солі HCl	447,1913
16-73		5-((8-((4-((aminomethyl)phenyl)-9-phenyl[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naphthyridin-3-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; виділений у вигляді солі HCl	MC-HP (M+1)=4 3 5,2
16-74		6-((8-((4-((aminomethyl)phenyl)-9-phenyl[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naphthyridin-3-yl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one; виділений у вигляді солі HCl	MC-HP (M+1)=4 3 1,2 [M-NH2]
16-75		6-((8-((4-((aminomethyl)phenyl)-9-phenyl[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naphthyridin-3-yl)pyridazin-3(2H)-one; виділений у вигляді солі HCl	MC-HP (M+1)=4 2 9,1 [M-NH2]

16-76		N-(4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}феніл)ацетамід; виділений у вигляді солі HCl	485,2074
16-77		1-{4-[3-(4-феноксифеніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	520,2136
16-78		1-{4-[3-(1H-бензімідазол-5-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	468,1927
16-79		(4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}феніл)метанол; виділений у вигляді солі HCl	458,1963
16-80		4-[3-(4-циклогексилфеніл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін; виділений у вигляді солі HCl	510,2634
16-81		4-{8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-он; виділений у вигляді солі HCl	434,1719

16-82		1-{4-[3-(4-метил-1H-імідазол-5-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	432,1921
16-83		4-[9-феніл-3-(1-пропіл-1H-імідазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін; виділений у вигляді солі HCl	460,2231
16-84		1-{4-[3-(1-ізопропіл-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	460,2231
16-85		1-{4-[3-(1-бутил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін; виділений у вигляді солі HCl	474,2387
16-86		1-[4-(3-імідазо[1,2-a]піримідин-2-іл-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін; виділений у вигляді солі HCl	469,1867

СХЕМА 17



5-([4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно)метилпіридин-2-ол (17-3)

Трет-бутил-4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензилкарбамат (17-1)

До перемішаного розчину 16-2 (5г, 11,3ммоль) в 20мл суміші 3:1 толуол:метанол додавали триметилортоацетат (1,8г, 15,3ммоль) і моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти (0,1г, 0,6ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100°C у мікрохвильовому реакторі протягом 35 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували, використовуючи нормально-фазову флеш-хроматографію, одержуючи 17-1 у вигляді твердої речовини. РХ/МС (M+1) обчислено: 466,6; знайдено: 466,2.

1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін (5-3)

HCl барботували через метанол (75мл) протягом 5хв. До отриманого розчину додавали 17-1 (7,5г, 16ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Після видалення розчинника у вакуумі отриману в результаті тверду речовину розтирали протягом 30 хвилин у розчині 10:1 етилацетату й метанолу, відповідно. Суспензію фільтрували й сушили, одержуючи 5-3 у вигляді солі HCl. Маса (M+1) обчислено: 366,1713; знайдено: 366,1694.

6-гідроксинікотинальдегід (17-2)

Перемішуваний розчин 6-метокси-3-піридинкарбоксальдегіду (0,45г, 3, 3ммоль) в 3н HCl (10мл) нагрівали до 100°C протягом 30 хвилин. Після охолодження утворювалися голчасті кристали. Кристали збирали фільтруванням, одержуючи 17-2. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 9,64 (с, 1H), δ 8,17-8,16 (м, 1H), δ 7,96-7,94 (м, 1H), δ 6,58 (д, 1H).

5-([4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно)метилпіридин-2-ол (17-3)

До перемішаного розчину 5-3 (0,1г, 0,3ммоль) і триетиламіну (0,08мл, 0,5ммоль) в NMR (1мл) додавали 17-2 (0,03г, 0,3ммоль) і оцтову кислоту (0,03мл, 0,5ммоль), потім триацетоксиборгідрид натрію (0,12г, 0,5ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш фільтрували через шприцевий фільтр і очищували зворотно-фазовою ВЕРХ на колонці C18, одержуючи 17-3 у вигляді солі HCl. Маса (M+1) обчислено: 473,2085; знайдено: 473,2092.

У наступній таблиці (таблиці 7) наведені сполуки, отримані з використанням способів, вказаних на схемі 17, із заміною 17-2 відповідним альдегідом. Сполуки 17-4 і 17-5 виділяли у вигляді солей HCl. Сполуки 17-6 і 17-7 виділяли у вигляді солей ТФО.

Таблиця 7

Спол.	Структура	Назва	МС-ВР m/z (M+H)
17-4		1-(6-метоксипіридин-3-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]метанамін	487,2237
17-5		N-[(2-метоксипіримідин-5-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]амін	МС-НР (M+1)=48 8,1

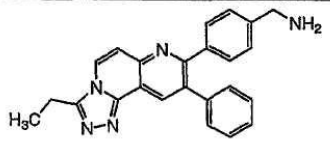
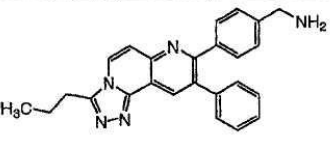
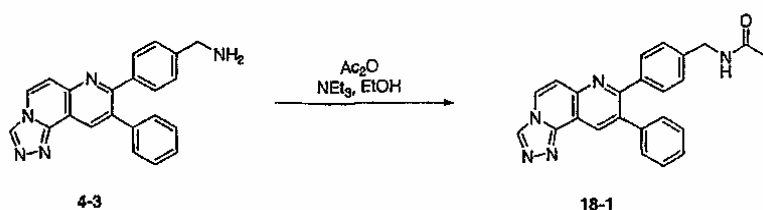
17-6		1-[4-(3-етил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін	МС-НР (<i>M</i> +1)=38 0,2
17-7		1-[4-(9-феніл-3-пропіл[1,2,4]триазоло[3,4- <i>f</i>]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанамін	394,2023

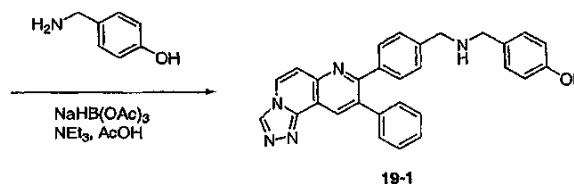
СХЕМА 18



N-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід (18-П)

До розчину 4-3 (0,02г, 0,06ммоль) і триетиламіну (0,02мл, 0,2ммоль) в абсолютному етанолі (0,5мл) додавали оцтовий ангідрид (0,02мл, 0,2ммоль). Реакція завершувалася через 10 хвилин і продукт безпосередньо очищували зворотно-фазовою ВЕРХ на колонці С18, одержуючи 18-1 у вигляді твердої речовини. РХ/МС (*M*+1) обчислено: 394,5; знайдено: 394,2.

СХЕМА 19

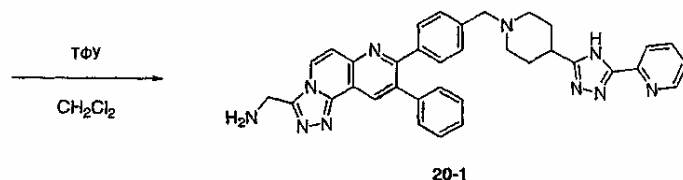


4-((4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил)аміно)етил)фенол (19-1)

До перемішаного розчину 4-2 (0,05г, 0,14ммоль) і 4-(амінометил)фенолу (0,04г, 0,35ммоль) у ДМФА (0,5мл) додавали оцтову кислоту (0,04мл, 0,7ммоль).

Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі додавали триацетоксидборгід натрію (0,06г, 0,3ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш фільтрували через шприцевий фільтр і очищували зворотно-фазовою ВЕРХ на колонці С18, одержуючи 19-1 у вигляді твердої речовини. РХ/МС (*M*+1) обчислено: 458,5; знайдено: 458,3.

СХЕМА 20

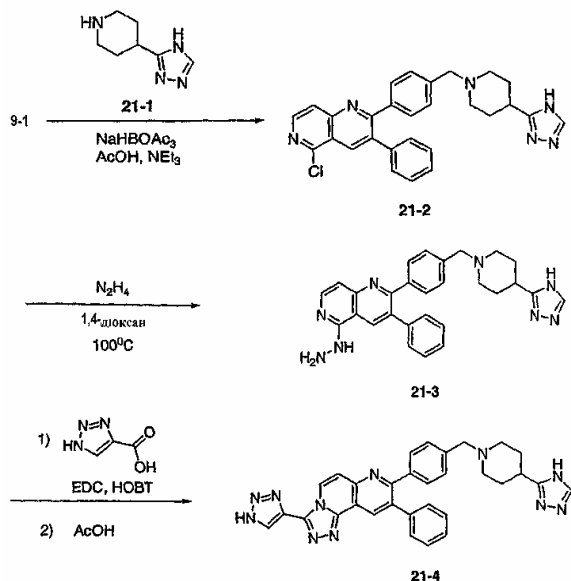


1-[9-феніл-8-(4-((4-(5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)[піперидин-1-іл]метил)феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-3-іл)метанамін (20-1)

Розчин 9-6 (0,03г, 0,04ммоль) в 30% ТФО в дихлорметані (1мл, 30% об.) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Роз-

чинник видаляли у вакуумі і неочищений залишок збирали в метанолі і очищували зворотно-фазовою ВЕРХ на колонці С18, одержуючи 20-1 у вигляді твердої речовини. Маса (*M*+1) обчислено: 593,2884; знайдено: 593,2867.

СХЕМА 21



9-феніл-3-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)-8-(4-([4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин (21-4)

4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин (21-1)

До розчину бензил-4-ціанопіперидин-і-карбоксилату (20г, 82ммоль) у метанолі (150мл) додавали розчин метоксиду натрію в метанолі (25% мас, 5,6мл, 25ммоль) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин додавали розчин гідразиду мурашиної кислоти (4,9г, 82ммоль) у метанолі (20мл) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 годин, у цей час додавали метоксид натрію в метанолі (25% мас, 5,6мл, 25ммоль) і гідрозид мурашиної кислоти (4,9г, 82ммоль). Через 72 години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й гасили оцтовою кислотою (3,0мл, 49ммоль) і концентрували. Отриманий у результаті залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищували хроматографією на колонці, елюючи 1-35% IPA/ДХМ. Відповідні фракції поєднували й розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи бензил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат у вигляді твердої речовини. МС ($M+H^+$): 287,2; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11,13 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,36-7,31 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,24 (ушир, с, 2H), 3,06-2,98 (м, 3H), 2,07-2,04 (м, 2H), 1,84-1,78 (м, 2H).

До розчину бензил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилату (7,3г, 25ммоль) в етанолі (100мл) додавали 10% паладій на куті (500мг)

і реакційну судину продували воднем і перемішували в атмосфері водню протягом 3 годин.

Реакційну суміш фільтрували й концентрували, одержуючи 21-1 у вигляді твердої речовини. МС ($M+H^+$): 153,2; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7,99 (с, 1H), 2,98-2,94 (м, 2H), 2,82-2,74 (м, 1H), 2,57-2,50 (м, 2H), 1,82-1,78 (м, 2H), 1,60-1,50 (м, 2H).

5-хлор-3-феніл-2-(4-([4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)-1,6-нафтиридин (71-2)

До перемішуваного розчину 9-1 (0,25г, 0,73ммоль) і 21-1 (0,13г, 0,87ммоль) в NMP (5мл) додавали триетиламін (0,3мл, 2,2ммоль), потім оцтову кислоту (0,082мл, 1,5ммоль). Після перемішування при температурі навколишнього середовища протягом ночі додавали триацетоксиборгидрид натрію (0,18г, 0,87ммоль). Після завершення реакції реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином $NaHCO_3$, потім водою, потім насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і $MgSO_4$, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи 21-2 РХ/МС ($M+1$) обчислено: 482,0; знайдено: 482,2.

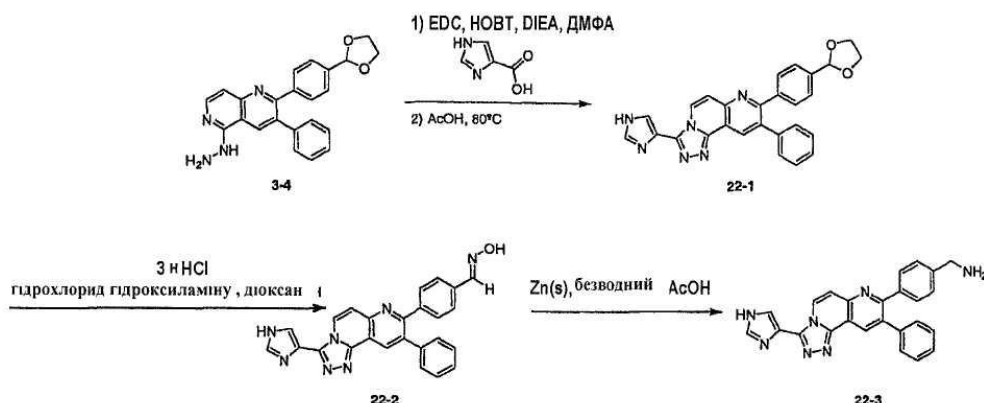
5-гідразино-3-феніл-2-(4-([4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)-1,6-нафтиридин (21-3)

До перемішуваного розчину 21-2 (0,4г, 0,8ммоль) у безводному 1,4-діоксані (3мл) додавали гідразин (0,45мл, 14,5ммоль). Розчин нагрівали до 100°C у мікрохвильовому реакторі протягом 5 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі й залишок три рази азеотропно сушили з толуолом, одержуючи 21-3. РХ/МС ($M+1$) обчислено: 477,6; знайдено: 477,3.

9-феніл-3-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)-8-(4-([4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил)феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин (21-4)

До перемішуваного розчину 21-3 (0,2г, 0,36ммоль), HOBT (0,05г, 0,4ммоль) і 1H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (0,05г, 0,4ммоль) у безводному ДМФА (2мл) додавали DIEA (0,18мл, 1,1ммоль), потім EDC (0,08г, 0,4ммоль). Розчин нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 12 хвилин при 80°C. Потім розчин обробляли 0,5 мл оцтової кислоти й нагрівали до 80°C у мікрохвильовому реакторі ще протягом 10 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури розчин пропускали через шприцевий фільтр і очищували зворотно-фазовою ВЕРХ на колонці C18, одержуючи 21-4 у вигляді солі HCl. Маса ($M+1$) обчислено: знайдено: РХ/МС ($M+1$) обчислено: 554,6; знайдено: 554,3.

СХЕМА 22



1-{4-[3-(1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (22-3)

8-[4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-1,3-(1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин (22-1)

До розчину 3-4 (0,2г, 0,5ммоль), 1H-імідазол-4-карбонової кислоти (0,06г, 0,5ммоль), HOBT (0,06г, 0,5ммоль) і DIEA (0,2мл, 1,4ммоль) у ДМФА (2мл) додавали EDC (0,1г, 0,6ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 45хв і потім нагрівали при 80°C у мікрохвильовому реакторі протягом 15хв. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок збирали в ДМФА (0,5мл) і обробляли льодяною AcOH (2,0мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 45хв. Потім реакцію гасили водою (10мл) і екстрагували EtOAc (3?20мл). Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі, одержуючи 22-1 у вигляді коричневого залишку. МС обчислено M+H: 461,5; знайдено 461,2.

4-[3-(1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензальдегідоксим (22-2)

До розчину 22-1 (0,8г, 1,7ммоль) в 1,4-діоксані (3мл) по краплях додавали 3N HCl (1,1мл, 3,4ммоль). Після перемішування протягом 10хв розчин обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну

(0,5г, 6,9ммоль) у воді (0,5мл). Суміш перемішували протягом 1 години і потім гасили NaHCO₃ (насичений) аж до pH=8. Після видалення розчинника залишок збирали у воді, фільтрували й азеотропно сушили з толуолом, одержуючи 22-2 у вигляді твердої речовини. МС обчислено M+H: 432,5; знайдено 432,2.

1-{4-[3-(1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін (22-3)

Розчин 22-2 (0,06г, 0,1ммоль) і Zn (0,02г, 0,3ммоль) у безводній льодяній AcOH перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. До розчину додавали ще 4 еквіваленти Zn (0,04г, 0,6ммоль). Реакційну суміш перемішували ще протягом 1 години. Після фільтрування й видалення розчинника залишок збирали в MeOH і обробляли гідроксидом амонію. Після видалення розчинника залишок очищували зворотньо-фазовою ВЕРХ, одержуючи 22-3 у вигляді твердої речовини. МС обчислено M+H: 418,5; знайдено: 401,1 (M-NH₂).

В наступній таблиці (таблиці 8) наведені сполуки, отримані із застосуванням способів, вказаних на схемі 22, із заміною імідазол-4-карбонової кислоти відповідною кислотою. Сполуки в таблиці 8 виділяли у вигляді солей HCl.

Таблиця 8

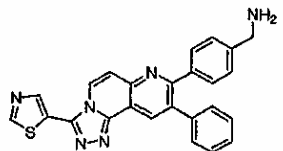
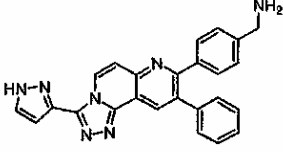
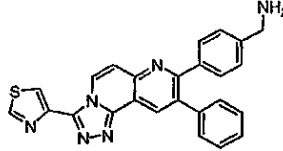
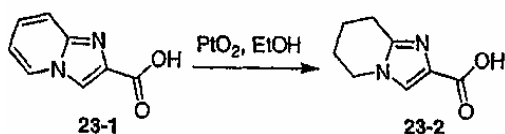
Спол.	Структура	Назва	МС-ВР m/z (M+H)
22-4		1-{4-[9-феніл-3-(3Н-1лямбда ⁴ ,3-імазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-г]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін	437,1543
22-5		1-{4-[9-феніл-3-(1Н-піразол-3-іл)-2Н-4лямбда ⁵ -[1,2,4]триазоло[3,4-г]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін	418,1776
22-6		1-{4-[9-феніл-3-(1,3-тіазол-4-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-г]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін	435,1385

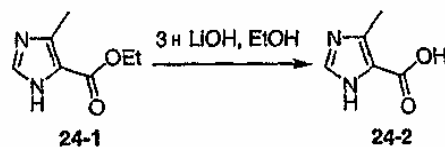
СХЕМА 23



5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-карбонова кислота (23-2)

До розчину 23-1 (0,1г, 0,7ммоль) в EtOH (15мл) у сухій колбі додавали Pt₂O (0,1г, 0,4ммоль). Реакційну суміш поміщали в атмосферу азоту й потім в умови вакууму. Вказані операції повторювали 3 рази, потім реакційну суміш поміщали в атмосферу водню. Через 3 години реакційну суміш фільтрували через целіт. Після видалення розчинника одержували необхідний продукт 23-2 одержували у вигляді не зовсім білого порошку. МС обчислено M+H: 167,2; знайдено: 167,1.

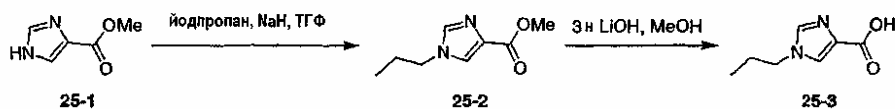
СХЕМА 24



4-метил-1Н-імідазол-5-карбонова кислота (24-2)

До розчину 24-1 (0,5г, 2,4ммоль) в EtOH (2мл) додавали 3н LiOH (2,2мл, 6,5ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 1 години. Температуру зменшували до 40°C і суміш перемішували протягом ночі. Потім суміш нагрівали при 80°C ще протягом 5,5 годин. Реакційну суміш нейтралізували 12н HCl і концентрували у вакуумі. Залишок азеотропно сушили з толуолом, одержуючи необхідний продукт 24-2 у вигляді твердої речовини. МС: обчислено M+H: 127,1; знайдено 127,1.

СХЕМА 25



Метил-1-пропіл-1Н-імідазол-4-карбоксилат (25-2)

До розчину 25-1 (0,5г, 4,0ммоль) у безводному ТГФ (15мл) у сухій колбі порціями додавали Na (0,1г, 4,8ммоль). Після закінчення виділення пухирців додавали йодпропан (0,8мл, 8,0ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали додатково 0,5 екв. На разом з 3 екв. йодпропану. Після перемішування протягом 50 годин додавали ще 0,5 екв.

На разом з 2 екв. йодпропану. Реакційну суміш перемішували ще протягом 20 годин, потім гасили етанолом (5мл). Видалення розчинника давало необхідний продукт 25-2 у вигляді твердої речовини. МС: обчислено M+H: 169,2; знайдено: 155,1 (M-CH₂).

1-Пропіл-1Н-імідазол-4-карбонова кислота (25-3)

До розчину 25-2 (0,6г, 3,6ммоль) у безводному MeOH (2мл) додавали 3н LiOH (2,6мл, 7,9ммоль).

Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 1 години. Температуру знижували й суміш перемішували при 40°C протягом ночі. Потім реакційну суміш нейтралізували 12н HCl і потім концентрували у вакуумі. Залишок азеотропно сушили з толуолом, одержуючи необхідний продукт 25-3 у

вигляді твердої речовини. МС: обчислено M+H: 155,2; знайдено: 155,1.

У наступній таблиці (таблиці 9) наведені сполуки, отримані із застосуванням способів, вказаних на схемі 25, із заміною відповідної алкілгалогенідом.

Таблиця 9

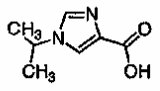
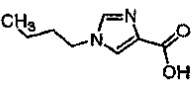
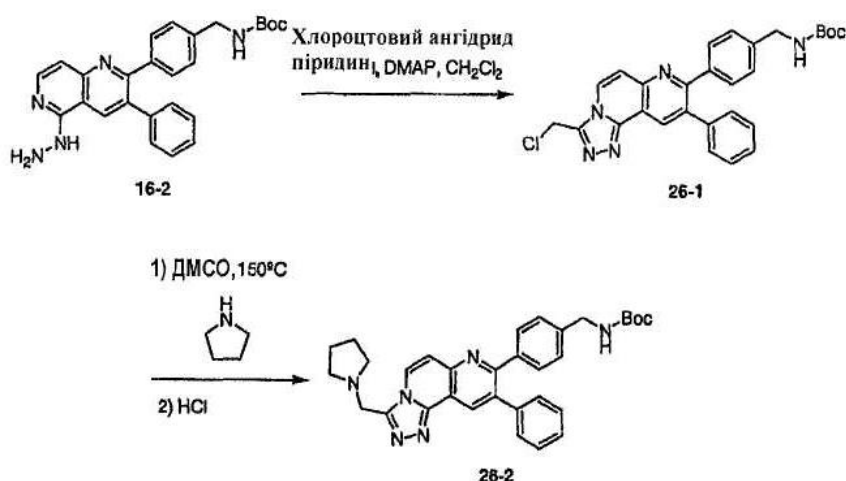
Спол.	Структура	Назва	МС-ВР m/z (M+H)
25-4		1-ізопропіл-1Н-імідазол-4-карбонова кислота	155,1
25-5		1-бутил-1Н-імідазол-4-карбонова кислота	155,1

СХЕМА 26



4-[9-феніл-3-(піролідин-1-ілметил)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (26-2)

Трет-бутил-4-[3-(хлорметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензилкарбамат (26-1)

До суспензії 16-2 (1,2г, 2,7ммоль) в CH₂Cl₂ (10мл) додавали DMAP (0,03г, 0,03ммоль) і піридин (0,4мл, 5,4ммоль), потім хлороцтовий ангідрид (0,5г, 3,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім додатково додавали хлороцтовий ангідрид (0,2г, 0,9ммоль). Після перемішування ще протягом 10 хв розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розподіляли між насичену водним розчином NaHCO₃ і EtOAc (3x30мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим розчином солі й сушили (Na₂SO₄/MgSO₄). Видалення розчинника давало

необхідний продукт 26-1 у вигляді червоного порошку. МС: обчислено: 500,2; знайдено: 500,1.

4-[9-феніл-3-(піролідин-1-ілметил)[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін (26-2)

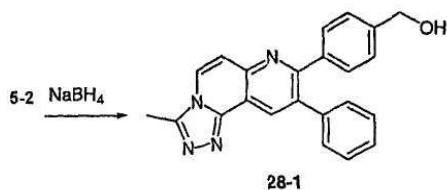
До розчину 26-1 (0,05г, 0,1ммоль) у ДМСО (1мл) додавали піролідин. Розчин нагрівали при 150°C протягом 30хв. Реакційну суміш очищували, використовуючи зворотно-фазову ВЕРХ. Залишок розчиняли в MeOH (0,5мл) і обробляли 1н HCl (0,4мл). Реакційну суміш перемішували при 35°C протягом 1 дня. Видалення розчинника давало необхідний продукт 26-2 у вигляді твердої речовини. МС: обчислено: 535,7; 435,5.

У наступній таблиці (таблиці 10) наведені сполуки, отримані із застосуванням способів, вказаних на схемі 26, із заміною піролідину відповідним аміном. Сполуки, вказані в таблиці 10, виділяли у вигляді солей HCl.

Таблиця 10

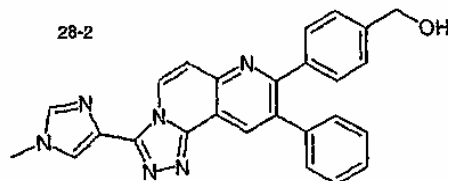
Спол.	Структура	Назва	МС-ВР m/z (M+H)
26-3		1-({4-[3-(азетидин-1-ілметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін	421,2124
26-4		1-({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил)піперидин-4-карбоксамід	492,249
26-5		1-({4-[3-(морфолін-4-ілметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанамін	451,2228
26-6		2-(({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил)аміно)етанол	425,2071
26-7		1-(4-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл}феніл)метанамін	464,2543
26-8		4-[9-феніл-3-(піперазин-1-ілметил)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензиламін	450,2386
26-9		N-(({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил)-N-метиламін	395,1969
26-10		N-(({8-[4-(амінометил)феніл]-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-3-іл}метил)-N,N-диметиламін	409,2125

СХЕМА 28



4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)фенілметанол (28-1)

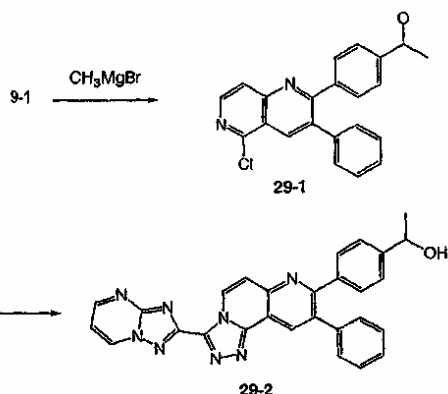
До розчину 4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензальдегіду (5-2, 0,317г, 0,870ммоль) у метанолі (5мл) додавали боргідрид натрію (0,033г, 0,870ммоль) при 0°C. Через 10 хвилин реакційну суміш вливали в етилацетат і органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою, потім насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували досуха при зниженому тиску. Очищення зворотнo-фазовою хроматографією (Waters Sunfire MSC18, 1% ацетонітрил/0,1% трифтороцтова кислота/вода → 95% ацетонітрил/0,1% трифтороцтова кислота/вода) давала вказані в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. МС-ВР ($M+H^+$): обчислено = 367,1554; знайдено = 367,1547.



{4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}метанол (28-2)

Вказану у заголовку сполуку одержували з 13-2 відповідно до способу, зазначеного на схемі 28; МС-ВР ($M+H^+$): обчислено = 433,1772; знайдено = 433,1761.

СХЕМА 29



1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанол (29-2)

1-[4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)феніл]етанол (29-1)

До розчину 4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)бензальдегіду (9-1, 0,500г, 1,450ммоль) у безводному метиленхлориді (10мл) додавали бромід метилмагнію (2,072мл, 2,9ммоль, 1,4М розчин у суміші толуол/тетрагідрофуран (75:25)) при 0°C. Через 15 хвилин реакційну суміш вливали в етилацетат і органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою, потім насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували досуха при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку. МС ($M+H^+$): обчислено = 361,85; знайдено = 361,1.

1-[4-(9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-*f*]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанол (29-2)

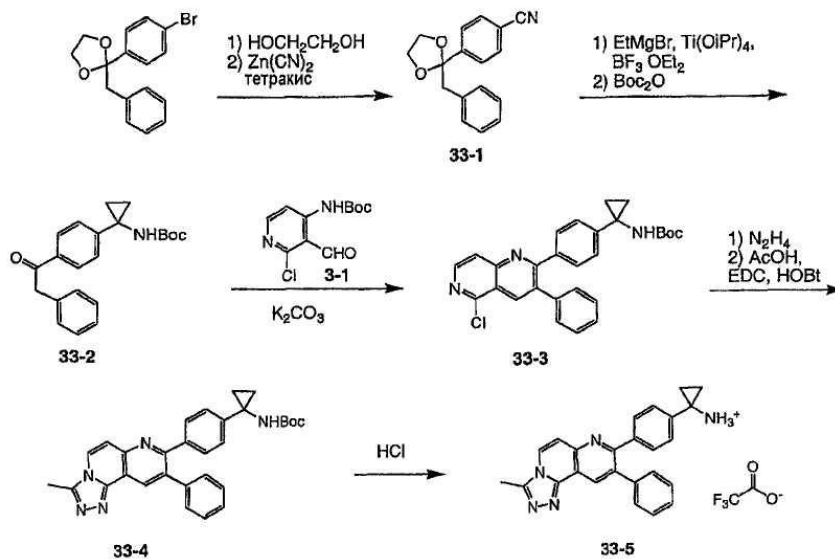
Вказану у заголовку сполуку одержували відповідно до способів, зазначених на схемі 9; МС-ВР ($M+H^+$): обчислено = 485,1833; знайдено = 485,1812.

Наступні сполуки, вказані в таблиці 11, одержували відповідно до способу, зазначеного на схемі 13, з піперидину 21-1 і вказаного альдегіду.

Таблиця 11

Спол.	Структура	Назва	МС-ВР
			m/z (M+H)
30-1 (з 4-2)		9-феніл-8-(4-{[4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазол о[3,4-ф]-1,6-нафтиридин	Обчисле но: 487,2371 Знайден о: 484,2371
31-1 (з 5-2)		3-метил-9-феніл-8-(4-{[4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазол о[3,4-ф]-1,6-нафтиридин; виділений у вигляді солі НСl	Обчисле но: 501,2510 Знайден о: 501,2531
32-1 (з 3-6)		9-феніл-8-(4-{[4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]метил}феніл)[1,2,4]триазол о[3,4-ф]-1,6-нафтиридин-3-ол	Обчисле но: 503,2303 Знайден о: 503,2327

СХЕМА 33



Трифторацетат 1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропанамонію (33-5)

4-(2-бензил-1,3-діоксолан-2-іл)бензонітрил (33-1)

Розчин 1-(4-бромфеніл)-2-фенілетанону (5,0г, 18ммоль), етиленгліколю (3,0мл, 54ммоль) і паратолуолсульфонової кислоти (0,04г, 0,2ммоль) у толуолі (30мл) кип'ятили зі зворотним холодильником з пасткою Діна-Старка протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували, одержуючи неочищений 2-бензил-2-(4-бромфеніл)-1,3-діоксолан у вигляді білої твердої речовини. До неочищеної речовини додавали ціанід цинку (2,3г, 20ммоль), тетраакс(трифенілфосфін)паладій (3,3г, 2,8ммоль), ДМФА (20мл) і діоксан (20мл) і отримали в результаті суспензію продували азотом протягом 15 хвилин, потім нагрівали при 100°C протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, вливали в ефір і фільтрували. Органічний фільтрат промивали водою, насиченим розчином бікарбонату, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі (1% етилацетат/гексан → 50% етилацетат/гексан) давало вказану у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС ($M+H^+$): обчислено = 265,31; знайдено = 266,1.

Трет-бутил {1-[4-(фенілацетил)феніл]циклопропіл}карбамат (33-2)

До розчину 4-(2-бензил-1,3-діоксолан-2-іл)бензонітрилу (33-1, 1,5г, 5,6ммоль) в ефірі (25мл) додавали ізопропоксид титану (1,8мл, 6,2ммоль), потім бромід етилмагнію (4,2мл, 12ммоль, 3М у ефірі) при -78°C. Через 10 хвилин реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 60 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали комплекс ефірату трифториду бору (1,4мл, 11ммоль). Через 30 хвилин при 0°C реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години, через вказаний період часу реакцію гасили й підкислювали 1М HCl. Суспензію перемішували ще протягом 3 годин

при кімнатній температурі, потім суміш підлужнювали 1М NaOH і екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. До неочищеної речовини відразу ж додавали ацетонітрил (15мл) і ди-трет-бутилдикарбонат (1,2г, 5,6ммоль) при кімнатній температурі. Через 12 годин реакційну суміш концентрували досуха й очищували хроматографією на силікагелі (1% етилацетат/гексан → 60% етилацетат/гексан), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС ($M+H^+$): обчислено = 351,44; знайдено = 352,1.

Трет-бутил {1-[4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)феніл]циклопропіл}карбамат (33-3)

Розчин 33-2 (0,64г, 2,5ммоль), 3-1 (0,88г, 2,5ммоль) і карбонату калію (2,1г, 15ммоль) у ДМФА (14мл) нагрівали до 120°C протягом 4,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом, промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі (1% етилацетат/гексан → 70% етилацетат/гексан) давало вказану у заголовку сполуку у вигляді піни. МС ($M+H^+$): обчислено = 471,98; знайдено = 472,1.

Трет-бутил {1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропіл}карбамат (33-4)

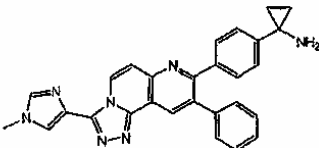
Вказану у заголовку сполуку одержували з 33-3 відповідно до способу, зазначеного на схемі 27; МС ($M+H^+$): обчислено = 491,58; знайдено = 492,1.

Трифторацетат 1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропанамонію (33-5)

Вказану у заголовку сполуку одержували відповідно до способу, зазначеного на схемі 27; МС-ВР ($M+H^+$): обчислено = 392,1870; знайдено = 392,1893.

Наступні сполуки, наведені в таблиці 12, одержували відповідно до способу, зазначеного на схемі 33. Сполуки 33-8 - 33-10 виділяли у вигляді солей HCl. Сполуки 33-6 виділяли у вигляді солі ТФО.

Таблиця 7

Спол.	Структура	Назва	МС-ВР m/z (M+H)
33-6		1-{4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}циклопропанамін	Обчислен о: 458,2088 Знайдено: 458,2114

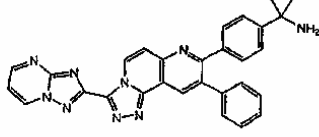
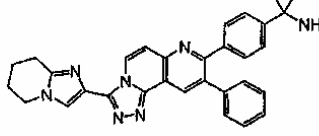
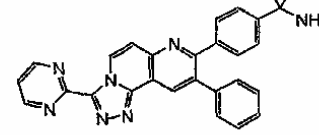
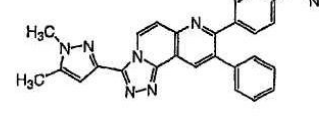
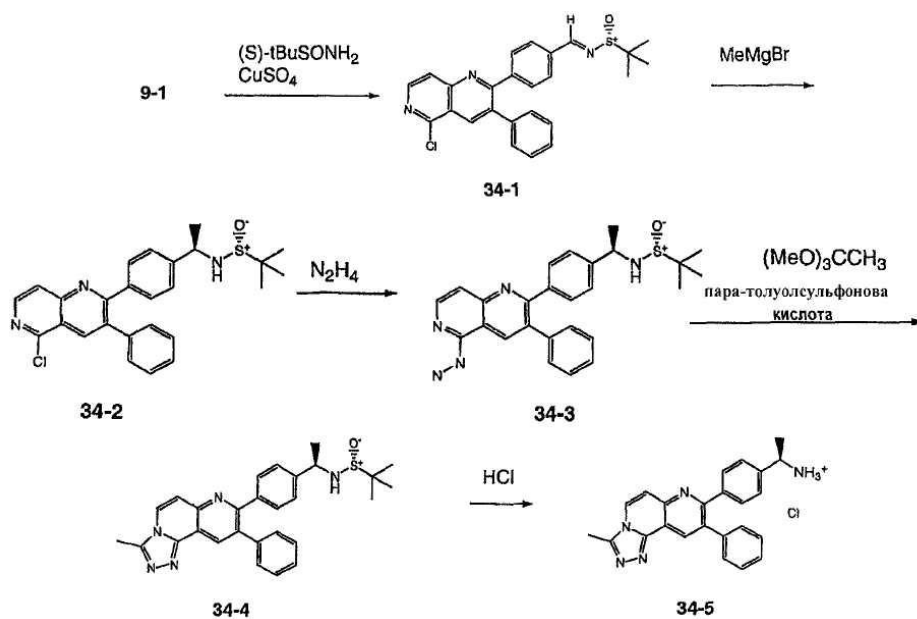
33-7		1-[4-(9-феніл-3- [1,2,4]триазоло[1,5- а]піримідин-2- іл[1,2,4]триазоло[3,4- f]-1,6- нафтиридин-8- іл)феніл]циклопропанамін	Обчислен о: 496,1993 Знайдено: 496,1987
33-8		1-{4-[9-феніл-3-(5,6,7,8- тетрагідроімідазо[1,2- а]піридин-2- іл)[1,2,4]триазоло[3,4- f]-1,6- нафтиридин-8- іл)феніл}циклопропанамін	498,238
33-9		1-[4-(9-феніл-3-піримідин-2- іл[1,2,4]триазоло[3,4- f]-1,6- нафтиридин-8- іл)феніл]циклопропанамін	456,1915
33-10		1-{4-[3-(1,5-диметил-1Н- піразол-3-іл)-9- феніл[1,2,4]триазоло[3,4- f]-1,6- нафтиридин-8- іл)феніл}циклопропанамін	472,2227

СХЕМА 34



Хлорид (1R)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-нафтиридин-8-іл)феніл]етанамінію (34-5)

N-((1E)-[4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)феніл]метиле)-2-метилпропан-2-сульфінамід (34-1)

Розчин 4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)бензальдегіду (9-1, 4,24г, 12,3ммоль), S-(-)-2-метилпропан-2-сульфінамід (3,43мл, 28,3ммоль) і сульфату міді (4,49г, 28,1ммоль) у метилехлориді (20мл) кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері азоту. Через 18 годин реакційну суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі (0% етилацетат/гексан → 45% етилацетат/гексан) давало вказану у заголовку сполуку у вигляді жовтогарячої піни. МС ($M+H^+$): обчислено = 447,99; знайдено = 448,2.

N-((1R)-1-[4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)феніл]етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (34-2)

До розчину N-((1E)-[4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)феніл]метиле)-2-метилпропан-2-сульфінамід (34-1, 4,53г, 10,1ммоль) у метилехлориді (100мл) додавали бромід метилмагнію (30мл, 42,0ммоль, 1,4 M у суміші 75:25 толуол:ТГФ) при -10°C. Через 30 хвилин реакцію гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (підтримуючи температуру нижче 0°C) і екстрагували метилехлоридом. Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС ($M+H^+$): обчислено = 464,03; знайдено = 464,2.

Трет-бутил(((1R)-1-[4-(5-гідразино-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)феніл]етил)аміно)сульфоніолат (34-3)

До розчину N-((1R)-1-[4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)феніл]етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (34-2, 0,707г, 1,52ммоль) і безводному гідразині (15мл) нагрівали при 115°C протягом 1 години. Реакційну суміш вливали в етилацетат і органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, потім водою, потім насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували досуха при зниженому тиску, одержуючи сирий адукт гідразини

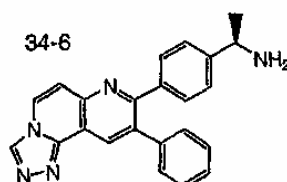
у вигляді жовтогарячої твердої речовини. МС ($M+H^+$): обчислено = 459,62; знайдено = 460,4.

Трет-бутил(((1R)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил)аміно)сульфоніолат (34-4)

До неочищеного трет-бутил (((1R)-1-[4-(5-гідразино-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)феніл]етил)аміно)сульфоніолату (34-3, 1,06г, 2,31ммоль), п-толуолсульфонової кислоти (63мг, 0,36ммоль) і триметилортоацетату (1,0мл, 7,7ммоль) додавали безводний толуол (10мл) і нагрівали до 110°C протягом 48 годин. Об'єм реакційної суміші зменшували при зниженому тиску й очищували хроматографією на силікагелі (0-10% метанол/метилехлорид), одержуючи жовтогарячу піну. МС ($M+H^+$): обчислено = 483,64; знайдено = 484,2.

Хлорид (1R)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанамінію (34-5)

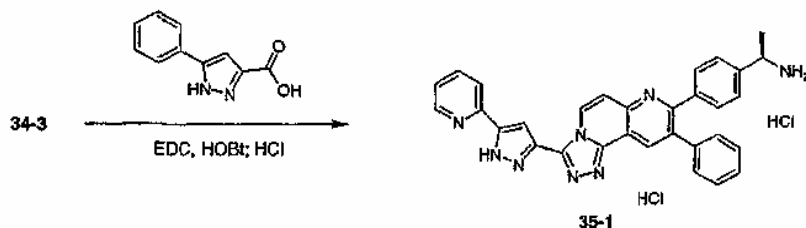
Трет-бутил(((1R)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил)аміно)сульфоніолат (34-4) обробляли 4н HCl у діоксані при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Обсяг реакційної суміші зменшували при зниженому тиску й очищували зворотно-фазовою хроматографією (Waters Sunfire MC18, 1% ацетонітрил/0,1% трифтороцтова кислота/вода → 95% ацетонітрил/0,1% трифтороцтова кислота/вода) і перетворювали на сіль HCl (додаванням насиченого розчину HCl в етилацетаті (концентрація ~4N), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини. МС ($M+H^+$): обчислено = 379,47; знайдено = 380,2.



(1R)-1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етанамін (34-6)

Вказану у заголовку сполуку одержували відповідно до способів, зазначених на схемі 34; МС ($M+H^+$): обчислено = 365,43; знайдено = 366,2. Сполуку 34-6 виділяли у вигляді солі HCl.

СХЕМА 35



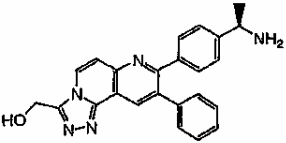
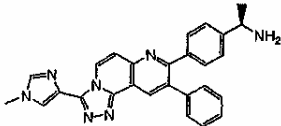
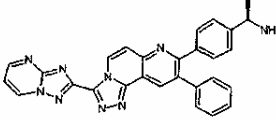
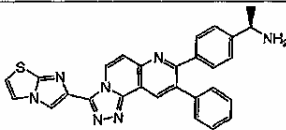
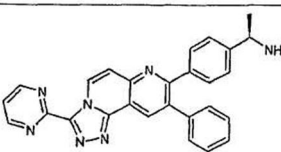
Дигідрохлорид (1R)-1-(4-[9-феніл-3-(5-піридин-2-іл-1H-піразол-3-іл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]фенілетанаміну (35-1)

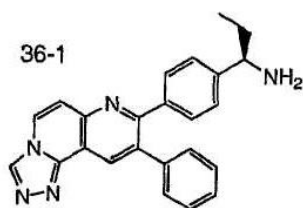
До трет-бутил(((1R)-1-[4-(5-гідразино-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)феніл]етил)аміно)сульфоніолату (34-3, 0,20г, 0,43ммоль), EDC (0,11г, 0,57ммоль), безводному НОВТ (0,06г, 0,39ммоль), DIPEA (0,17мл, 0,96ммоль) і 5-піридин-2-іл-1H-піразол-3-карбонової кислоті (0,08г, 0,43ммоль) додавали безводний ДМФА (2мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали HCl/ефір (1мл, 2н) і перемішували протягом 20хв при кімнатній температурі, потім нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 100°C

протягом 30хв. Розчинник видаляли у вакуумі й очищували зворотно-фазовою хроматографією (Waters Sunfire MC18, 1% ацетонітрил/0,1% трифтороцтова кислота/вода → 95% ацетонітрил/0,1% трифтороцтова кислота/вода) і перетворювали на сіль HCl (додаванням насиченого розчину HCl в етилацетаті (концентрація ~ 4N), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини. МС (M+H⁺): обчислено = 508,58; знайдено = 509,1.

Наступні сполуки, наведені в таблиці 13, одержували відповідно до способу, зазначеного на схемі 35. Сполуки, вказані в таблиці 13, виділяли у вигляді солей HCl.

Таблиця 13

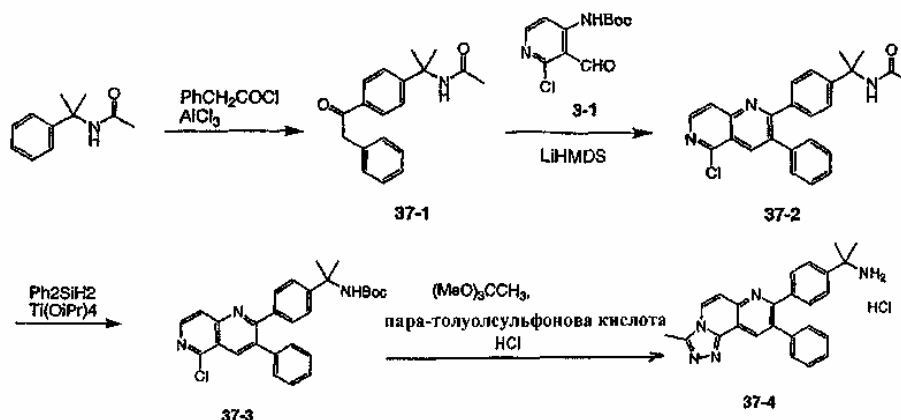
Спол.	Структура	Назва	МС-ВР m/z (M+H)
35-2		(1R)-1-(4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл)етанамін	Знайдено: 396,0
35-3		(1R)-1-(4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл)етанамін	Знайдено: 445,9
35-4		(1R)-1-(4-[9-феніл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл)етанамін	Знайдено: 484,1
35-5		(1R)-1-(4-[3-(імідазо[2,1-б][1,3]тіазолол-6-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл)етанамін	Знайдено: 488,0
35-6		(1R)-1-(4-[9-феніл-3-піримідин-2-іл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл)етанамін	Знайдено: 444,1



(1R)-1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-1-амін (36-1)

Вказану у заголовку сполуку одержували відповідно до способів, зазначених на схемі 34. МС ($M+H^+$): обчислено = 379,47; знайдено = 380,2. Сполуку 36-1 виділяли у вигляді солі HCl.

СХЕМА 37



2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-2-амін (37-4)

N-{1-метил-1-[4-(Фенілапетил)феніл]етил}ацетамід (37-1)

Розчин N-(1-метил-1-феніл)етил)ацетаміду (21,3г, 121ммоль), фенілацетилхлориду (19,5г, 126ммоль) і трихлориду алюмінію (19г, 142ммоль) у метиленхлориді (140мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Реакційну суміш вливали у лід і перемішували аж до розплавлення льоду, потім шари розділяли й органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі давало вказану у заголовку сполуку. МС ($M+H^+$): обчислено = 295,38; знайдено = 296,1.

N-{1-[4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)феніл]-1-метилетил}ацетамід (37-2)

Вказану у заголовку сполуку одержували з 37-1 відповідно до способу, зазначеного на схемі 3; МС ($M+H^+$): обчислено = 415,91; знайдено = 416,1.

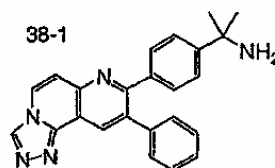
Трет-бутил{1-[4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)феніл]-1-метилетил}карбамат (37-3)

До розчину N-{1-[4-(5-хлор-3-феніл-1,6-нафтиридин-2-іл)феніл]-1-метилетил}ацетаміду (37-2, 4,73г, 11,4ммоль) у безводному ТГФ (120мл) додавали дифенілсилан (10,5мл, 56,9ммоль) і ізопропоксид титану (16,6мл, 56,9ммоль) при 40°C протягом 1 години. Реакційну суміш виймали з бані й гасили додаванням насиченого розчину бікарбонату. Додавали метиленхлорид і фільтрували через подушку целіту й сульфату магнію. До розчину додавали ди-трет-бутилдикарбонат (3,08г, 14,1ммоль), потім упарювали на роторному випарнику до мінімального об'єму. Додавали безводний метиленхлорид (140мл), ди-трет-

бутилдикарбонат (4,1г, 18,8ммоль) і ТЕА (4,0мл, 28,7ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивали бікарбонатом натрію, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі (0-40% EtOAc/гексан протягом 30хв) давало вказану у заголовку сполуку у вигляді білої піни. МС ($M+H^+$): обчислено = 473,99; знайдено = 474,1.

Гідрохлорид 2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-2-аміну (37-4)

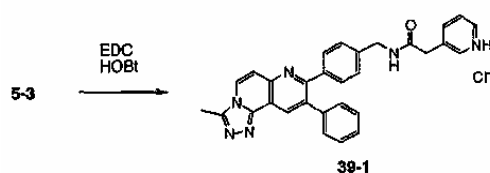
Вказану у заголовку сполуку одержували з 37-3 відповідно до способів, зазначених на схемі 5; МС ($M+H^+$): обчислено = 393,48; знайдено = 394,1.



2-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]пропан-2-амін (38-1)

Вказану у заголовку сполуку одержували відповідно до способів, зазначених на схемі 37; МС ($M+H^+$): обчислено = 421,51; знайдено = 422,3. Сполуки 38-1 виділяли у вигляді солі HCl.

СХЕМА 39



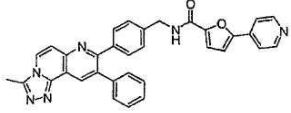
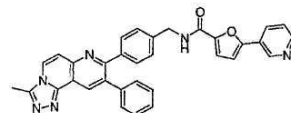
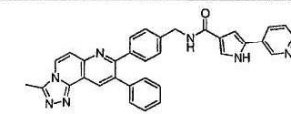
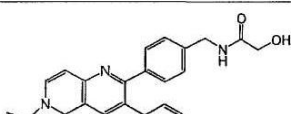
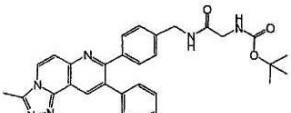
Хлорид 3-(2-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно)-2-оксоетилпіридинію (39-1)

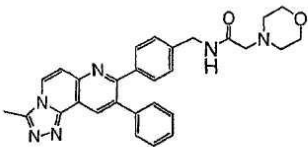
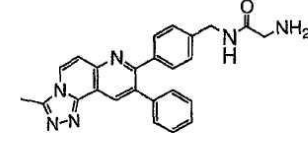
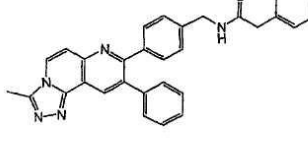
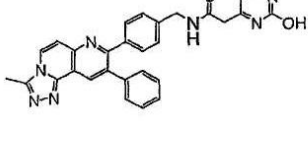
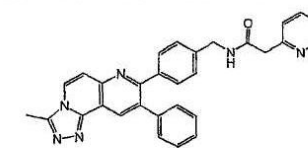
До гідрохлориду 1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]метанаміну (5-3, 20мг, 0,050ммоль), EDC (12мг, 0,065ммоль), НОВТ (10мг, 0,0650ммоль), DIPEA (0,033мл, 0,199ммоль) і гідрохлориду піридин-3-ілоцтової кислоти (11мг, 0,0650ммоль) додавали 0,6мл безводного диметилформаміду. Потім реакційну суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 100°C протягом 5 хвилин. Очищення сирі реакційної суміші зворотно-

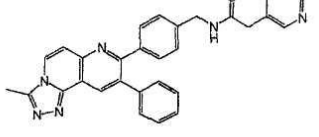
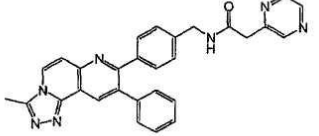
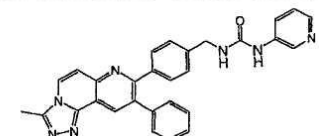
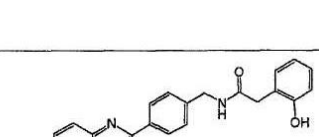
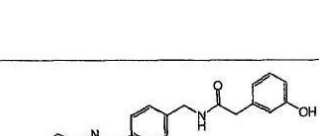
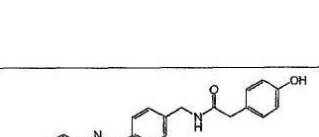
фазовою хроматографією (Waters Sunfire MC18, 1% ацетонітрил/0,1% трифтороцтова кислота/вода → 95% ацетонітрил/0,1% трифтороцтова кислота/вода) і перетворення на сіль HCl (додаванням насиченого розчину HCl в етилацетаті (концентрація ~ 4N) давало вказану у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. MS-ВР (M+H⁺): обчислено = 243,1079; знайдено = 243,1083.

Наступні сполуки, наведені в таблиці 14, одержували із вказаного аміну (див. колонку «Сполука» у дужках) відповідно до способу, зазначеного на схемі 39.

Таблиця 14

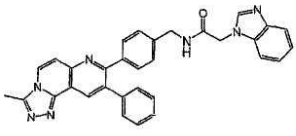
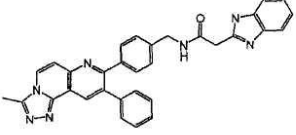
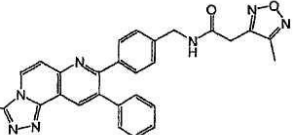
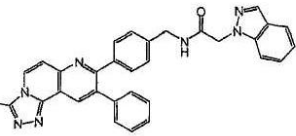
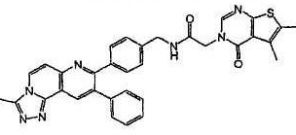
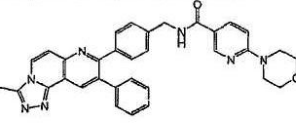
Спол.	Структура	Назва	МС-ВР m/z (M+H)
39-2 (5-3)		N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-5-піридин-4-іл-2-фурамід; виділений у вигляді солі ТФО	Обчислен о: 537,2034 Знайдено: 537,2027
39-3 (5-3)		N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-5-піридин-3-іл-2-фурамід; виділений у вигляді солі HCl	Обчислен о: 537,2034 Знайдено: 537,2023
39-4 (5-3)		N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-5-піридин-3-іл-1Н-пірол-3-карбоксамід; виділений у вигляді солі HCl	Обчислен о: 536,2194 Знайдено: 536,2218
39-5 (5-3)		2-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід	Обчислен о: 424,1768 Знайдено: 424,1767
39-6 (5-3)		трет-бутил(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)карбамат	Обчислен о: 523,2452 Знайдено: 523,2444

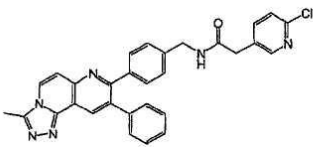
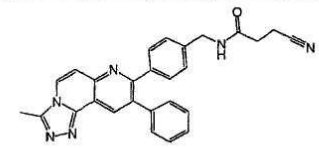
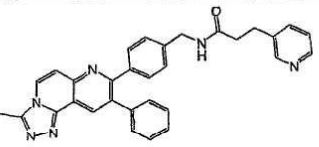
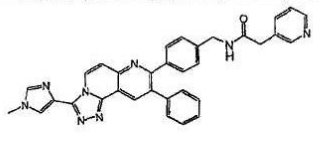
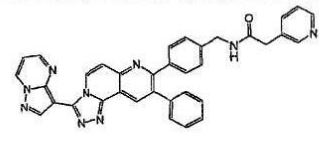
39-7 (5-3)		4-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)морфолін; виділений у вигляді солі HCl	Обчислено: 494,2347 Знайдено: 493,2358
39-8 (5-3)		2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетанамін; виділений у вигляді солі HCl	Обчислено: 423,1928 Знайдено: 423,1942
39-9 (5-3)		4-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піридин; виділений у вигляді солі HCl	Обчислено: 485,2085 Знайдено: 485,2120
39-10 (5-3)		2,4-дигідрокси-6-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піримідин; виділений у вигляді солі HCl	Обчислено: 518,1935 Знайдено: 518,1960
39-11 (5-3)		2-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)піридин; виділений у вигляді солі HCl	Обчислено: 485,2085 Знайдено: 485,2118

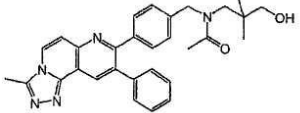
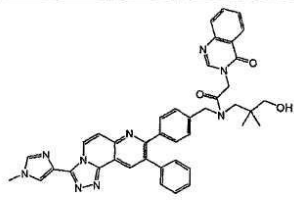
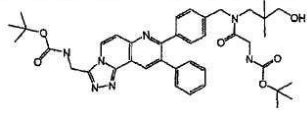
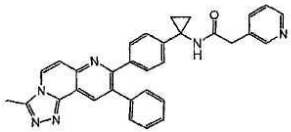
39-12 (5-3)		Хлорид 3-(2-({4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил}аміно)-2-оксоетил)піридинію	Обчислен о: 243,1079 Знайдено: 243,1083
39-13 (5-3)		N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-піразин-2-ілацетамід	Обчислен о: 486,2037 Знайдено: 486,2044
39-14 (5-3)		3-метил-9-феніл-8-[4-({[піридин-3-іламіно]карбоніл}аміно)мети л)феніл][1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин, виділений у вигляді солі HCl	Обчислен о 486,2037 Знайдено: 486,2056
39-15 (5-3)		2-(2-гідроксифеніл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід	Обчислен о: 500,2081 Знайдено: 500,2087
39-16 (5-3)		2-(3-гідроксифеніл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід	Обчислен о: 500,2081 Знайдено: 500,2086
39-17 (5-3)		2-(4-гідроксифеніл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід	Обчислен о: 500,2081 Знайдено: 500,2085

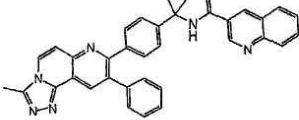
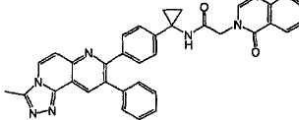
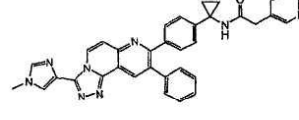
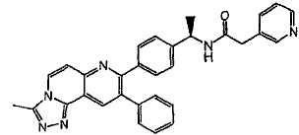
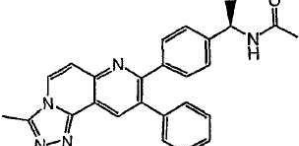
39-18 (5-3)		2-(3,4-дигідроксифеніл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід	Обчислен о: 576,2030 Знайдено: 576,2025
39-19 (5-3)		N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-фенілацетамід	Обчислен о: 484,2132 Знайдено: 4844,2161
39-20 (5-3)		3-метил-9-феніл-8-(4-{[(піридин-3-ілкарбоніл)аміно]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин; виділений у вигляді солі HCl	Обчислен о: 471,1928 Знайдено: 471,1928
39-21 (5-3)		2-гідрокси-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]бензамід	Обчислен о: 486,1925 Знайдено: 486,1919
39-22 (5-3)		2-(4-гідроксифеніл)-2-метил-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропанамід	Обчислен о: 528,2394 Знайдено: 528,2386
39-23 (5-3)		Метил-4-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-4-оксобутаноат	Обчислен о: 480,2030 Знайдено: 480,2030

39-24 (5-3)		2-гідрокси-N-(2-{[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]аміно}-2-оксоетил)бензамід	Обчислен о: 543,2139 Знайдено: 543,2127
39-25 (5-3)		N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-(5-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)ацетамід	Обчислен о: 551,2303 Знайдено: 551,2292
39-26 (5-3)		3-метил-9-феніл-8-(4-{[(хінолін-3-ілкарбоніл)аміно]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин; виділений у вигляді солі НСІ	Обчислен о: 521,2085 Знайдено: 521,2061
39-27 (5-3)		N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-(4-оксохіназолін-3(4Н)-іл)ацетамід	Обчислен о: 552,2143 Знайдено: 552,2126
39-28 (5-3)		N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]-2-(2-оксо-1,3-бензоксазол-3(2Н)-іл)ацетамід	Обчислен о: 541,1983 Знайдено: 541,1965

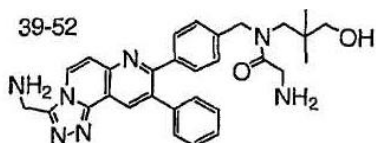
39-29 (503)		8-(4-{{(1H-бензімідазол-1-ілацетил)аміно}метил}феніл)-3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин, виділений у вигляді солі HCl	Обчислен о: 524,2194 Знайдено: 524,2199
39-30 (5-3)		8-(4-{{(1H-бензімідазол-2-ілацетил)аміно}метил}феніл)-3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин, виділений у вигляді солі HCl	Обчислен о: 524,2194 Знайдено: 524,2185
39-31 (5-3)		2-(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід	Обчислен о: 440,1986 Знайдено: 490,1976
39-32 (5-3)		2-(1H-індазол-1-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід	Обчислен о: 524,2194 Знайдено: 524,2171
39-33 (5-3)		2-(5,6-диметил-4-оксотієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід	Обчислен о: 586,2020 Знайдено: 586,1993
39-34 (5-3)		3-метил-8-[4-({(6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)карбоніл)аміно}метил]феніл]-9-феніл-1,2,4-триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин	Обчислен о: 556,2456 Знайдено:

		феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин; виділений у вигляді солі HCl	556,2441
39-35 (5-3)		2-(6-хлорпіридин-3-іл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід	Обчислен о: 519,1695 Знайдено: 519,1673
39-36 (5-3)		3-ціано-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]пропанамід	Обчислен о: 447,1928 Знайдено: 447,1921
39-37 (5-3)		3-метил-9-феніл-8-(4-{[(3-піридин-3-ілпропаноїл)аміно]метил}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин, виділений у вигляді солі HCl	Обчислен о: 499,2241 Знайдено: 499,2244
39-38 (16-44)		3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{[(піридин-3-ілацетил)аміно]метил}феніл)[1,2,4]три-азоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин; виділений у вигляді солі HCl	Обчислен о: 551,2303 Знайдено: 551,2326
39-39 (16-22)		9-феніл-3-піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл-8-(4-{[(піридин-3-ілацетил)аміно]метил}феніл)[1,2,4]три-азоло[3,4-f]-1,6-	Обчислен о: 588,2255 Знайдено: 588,2276

		нафтиридин; виділений у вигляді солі HCl	
39-40 (13-10)		N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)-N-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил]ацетамід	Обчислено: 494,2551 Знайдено: 494,2557
39-41 (13-16)		N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)-N-{4-[3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}-2-(4-оксохіназолін-3(4H)-іл)ацетамід	МС-НР (M+)= Знайдено: 704,3
39-42 (13-20)		трет-бутил{2-[[4-(3-{[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил}-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)бензил](3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]-2-оксоетил}карбамат	Обчислено: 724,3817 Знайдено: 724,3822
39-43 (33-5)		3-метил-9-феніл-8-(4-{1-[(піридин-3-ілацетил)аміно]циклопропіл}феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин; виділений у вигляді солі ТФО	Обчислено: 511,2241 Знайдено: 511,2264

39-44 (33-5)		3-метил-9-феніл-8-(4-{1-[(хінолін-3-ілкарбоніл)аміно]циклопропіл}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин; виділений у вигляді солі ТФО	Обчислено: 547,2241 Знайдено: 547,2225
39-45 (33-5)		N-{1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]циклопропіл}-2-(4-оксохіназолін-3(4H)-іл)ацетамід	Обчислено: 578,2299 Знайдено: 578,2276
39-46 (33-6)		3-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-9-феніл-8-(4-{1-[(піридин-3-ілацетил)аміно]циклопропіл}феніл)[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин; виділений у вигляді солі ТФО	Обчислено: 577,2459 Знайдено: 577,2488
39-47 (34-5)		N-{(1R)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил}-2-піридин-3-ілацетамід; виділений у вигляді солі HCl	МС-НР (M+1) = знайдено: 498,4
39-48 (34-5)		N-{(1R)-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил}ацетамід	МС-НР (M+1) = знайдено: 422,2

39-49 (34-5)		N-((1R)-1-{4-[3-(гідроксиметил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]феніл}етил)-2-піридин-3-ілацетамід; виділений у вигляді солі HCl	МС-НР (M+1) = знайдено: 514,8
39-50 (38)		N-{1-метил-1-[4-(9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил}ацетамід	МС-НР (M+1) = знайдено: 422,3
39-51 (37-4)		N-{1-метил-1-[4-(3-метил-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл)феніл]етил}ацетамід	МС-НР (M+1) = знайдено: 435,8



2-{[4-[3-(Амоніометил)-9-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-f]-1,6-нафтиридин-8-іл]бензил}(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]-2-оксоетанамін (39-52)

Вказану у заголовку сполуку одержували відповідно до способів, зазначених на схемі 27, з 39-42; МС (M+H⁺): обчислено: 524,2769; знайдено: 524,2777. Сполуку 39-52 виділяли у вигляді солі HCl.

Приклад 1

Клонування ізоформ Akt людини й APN-Akt1

Вектор pS2neo (депонований в ATCC 3 квітня 2001 з номером ATCC PTA-3253) одержували в такий спосіб: Вектор pRmHA3 (отриманий як описано в Nucl. Acid Res. 16: 1043-1061 (1988)) розрізали BglII і виділяли фрагмент довжиною 2734 п. о. Вектор pUChsneo (отриманий, як описано в EMBO J. 4: 167-171 (1985)) також розрізали BglII і виділяли смугу, що відповідає 4029 п. о. Два отриманих фрагменти лігували разом з утворенням вектора, названого pS2neo-1. Зазначена плазмідка містить полілінкер між промотором металотіонеїну і сайтом приєднання полі-А-ділянки алкогольдегідрогенази. Плазмідка також має ген резистентності нео, регульований промотором теплового шоку. Вектор pS2neo-1 розрізали Psp5II і BsiWI. Синтезували і потім відпалювали два комплементарних олігонуклеотида (CTGCGGCCGC (SEQ ID NO:1) і GTACGCGGCCGCAG (SEQ ID NO:2)) Розрізаний pS2neo-1 і піддані відпалу олігонуклеотида лігува-

ли разом з утворенням другого вектора, pS2neo. При такому перетворенні додавали сайт NotI, щоб забезпечити лінеаризацію перед трансфекцією клітин S2.

Ген Akt1 людини ампліфікований в ПЛР (Clontech) із кДНК селезінки людини (Clontech), використовуючи 5'-праймер:

5'CGCGAATTCAGATCTACCATGAGCGACGTG GCTATTGTG 3' (SEQ ID NO:3) і 3'-праймер: 5'CGCTCTAGAGGATCCTCAGGCCGTGCTGCTGG C3' (SEQ ID NO:4). 5'-праймер включав сайти EcoRI і BglII. 3'-праймер включав сайти XbaI і BamHI з метою клонування. Отриманий у результаті ПЛР-продукт субклонували в pGEM3Z (Promega) у вигляді EcoRI/XbaI-фрагмента. З метою експресії/очищення додавали мітку «middle-T» до 5'-кінця повнорозмірного гена Akt1, використовуючи праймер для ПЛР: 5'GTACGATGCTGAACGATATCTTTCG 3' (SEQ ID NO:5). Отриманий у результаті ПЛР-продукт містив 5'-Kpn1-сайт і 3'-BamHI-сайт, які використовували для субклонування фрагмента в рамці експресуючим вектором, що містить біотинові мітку, клітин комах, pS2neo.

Для експресії варіанта Akt1 з делетованим плекстрин-гомологічним доменом (PH) (Δ а/к 4-129, що включає делецію частини шарнірної ділянки Akt1) здійснювали заснований на ПЛР делеційний мутагенез, використовуючи повнорозмірний ген Akt1 у векторі pS2neo як матрицю. ПЛР здійснювали в 2 стадії, використовуючи внутрішні праймери, які перекриваються (5'GAATACATGCCGATGGAAAGCGACGGGGCTGA AGAGATGGAGGTG 3' (SEQ ID NO:6) і 5'CCCCTCCATCTCTTCAGCCCCGTCGCTTTCCAT

CGGCATGTATTC 3' (SEQ ID NO:7)), які охоплювали делецію, і 5'- і 3'-фланкуючі праймери, які охоплювали сайт KpnI і мітку «middle-T» на 5'-кінці. Кінцевий ПЛР-продукт розщеплювали KpnI і SmaI і лігували у вектор pS2neo, розрізаний KpnI/SmaI і який містить повнорозмірний Akt1, ефективно замінюючи 5'-кінець клону делетованим варіантом.

Ген Akt3 людини ампліфікували, здійснюючи ПЛР кДНК головного мозку дорослої людини (Clontech), використовуючи амінокінцевий олігонуклеотидний праймер: 5' GAATTCAGATCTACCATGAGCGATGTTACCATTGTG 3' (SEQ ID NO:8); і олігонуклеотидний праймер на карбоксильному кінці: 5' TCTAGATCTTATTCTCGTCCACTTGCAGAG 3' (SEQ ID NO:9). Вказані праймери включали 5'-EcoRI/BglII-сайт і 3'-XbaI/BglII-сайт з метою клонування. Отриманий у результаті ПЛР-продукт клонували в сайтах EcoRI і XbaI pGEM4Z (Promega). З метою експресії/очищення додавали мітку «middle-T» до 5'-кінця повнорозмірного клону Akt3, використовуючи ПЛР-праймер: 5' GGTACC ATGGAATACATGCCGATGGAAAGCGATGTTACC ATTGTGAAG 3' (SEQ ID NO:10). Отриманий у результаті ПЛР-продукт містив 5'-KrtI-сайт, що давав можливість клонування в рамці з експресуючим вектором, що містить біотинову мітку, клітин комах, pS2neo.

Ген Akt2 людини ампліфікований в ПЛР із кДНК тимуса людини (Clontech), використовуючи амінокінцевий олігонуклеотидний праймер: 5' AAGCTTAGATCTACCATGAATGAGGTGTCTGTCTG 3' (SEQ ID NO:11); і олігонуклеотидний праймер на карбоксильному кінці: 5' GAATTCGGATCCTCACTCGCGGATGCTGGC 3' (SEQ ID NO:12). Вказані праймери включали 5'-HindIII/BglII-caftT і 3'-EcoM/BatmHI-сайт із метою клонування. Отриманий у результаті ПЛР-продукт субклонували в HindIII/EcoRI-сайтах pGem3Z (Promega). З метою експресії/очищення додавали мітку «middle-T» до 5'-кінця повнорозмірного Akt2, використовуючи ПЛР-праймер: 5' GGTACC ATGGAAT AC ATGCCGATGGAAAATGAGGTGTCTGTCTG ATC AAAG 3' (SEQ ID NO: 13). Отриманий у результаті ПЛР продукт субклонували у векторі pS2neo, як описано вище.

Приклад 2

Експресія ізоформ Akt людини і ΔPH-Akt1

ДНК, що містить клоновані гени Akt1, Akt2, Akt3 і ΔPH-Akt1 в експресуючому векторі pS2neo, очищували й використовували для трансфекції клітин *Drosophila* S2 (ATCC) способом з використанням фосфату кальцію.

Відбирали пули резистентних до антибіотика клітин (G418, 500 мкг/мл). Клітини розмножували до об'єму 1,0л (~7,0×10⁶/мл), додавали біотин і CuSO₄ до кінцевої концентрації 50мкМ і 50мМ, відповідно. Клітини вирощували протягом 72 годин при 27°C і збирали центрифугуванням. Клітинну масу заморожували при -70°C і зберігали до використання.

Приклад 3

Очищення ізоформ Akt людини й ΔPH-Akt1

Клітинну масу з одного літра клітин S2, описану в прикладі 2, лізували обробкою ультразвуком з 50мл 1% CHAPS у буфері А: (50мМ трис pH 7,4, 1мМ EDTA, 1мМ EGTA, 0,2мМ AEBSF, 10мкг/мл бензамідину, по 5мкг/мл лейпептину, апротиніну й пепстатину, 10% гліцерин і 1мМ DTT). Розчинну фракцію очищували на колонці з білком G-сефарозою Fast flow (Pharmacia), навантаженою 9 мг/мл моноклонального антитіла проти middle-T і елюювали 75мкМ пептидом EYMPME (SEQ ID NO:14) у буфері А, що містить 25% гліцерину. Фракції, які містять Akt/PKB, поєднували й оцінювали чистоту білка з використанням SDS-ПААГ. Очищений білок оцінювали кількісно з використанням протоколу за Бредфордом. Очищений білок швидко заморожували в рідкому азоті й зберігали при -70°C.

Akt і Akt з делеціями плекстрин-гомологічного домену, очищені із клітин S2, потребували активації. Akt і Akt з делеціями плекстрин-гомологічного домену активували (Alessi et al. Current Biology 7: 261-269) у реакційній суміші, що містить 10 нМ PDK1 (Upstate Biotechnology, Inc.), ліпосоми (10мкМ фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфат - Metreya, Inc, 100мкМ фосфатидилхолін і 100мкМ фосфатидилсерин - Avanti Polar lipids, Inc.) і буфер для активації (50мМ трис pH 7,4, 1,0мМ DTT, 0,1мМ EGTA, 1,0мкМ мікроцистин-LR, 0,1мМ АТФ, 10мМ MgCl₂, 333мкг/мл BCA і 0,1мМ EDTA). Реакційну суміш інкубували при 22°C протягом 4 годин. Аліквоти швидко заморожували в рідкому азоті.

Приклад 4

Аналізи кінрази Akt

Активовані ізоформи Akt і конструкції з делеціями плекстрин-гомологічного домену аналізували, використовуючи отриманий з GSK біотинільований пептидний субстрат. Ступінь фосфорилювання пептиду визначали гомогенною флуоресценцією з часовим розрішенням (HTRF), використовуючи зв'язане з хелатом лантаніду (Lance) моноклональне антитіло, специфічне стосовно фосфопептиду, у комбінації зі зв'язаним зі стрептавідином флуорофором алофікоціаніном (SA-APC), що буде зв'язуватися із залишком біотину на пептиді. У тому випадку, коли Lance і APC перебувають близько один від одного (тобто зв'язані з однієї й тією же молекулою фосфопептиду), має місце нерадіоактивний перенос енергії від Lance до APC з наступним випусканням світла від APC при 665 нм.

Матеріали, необхідні для аналізу:

А. Активований ізофермент Akt або конструкція з делетованим плекстрин-гомологічним доменом.

В. Пептидний субстрат Akt: GSK3α (S21), пептид №3928 біотин-GGRARTSSFAEPG (SEQ ID NO:15), Macromolecular Resources.

С. Мічене Lance моноклональне антитіло проти фосфо-GSK3α (Cell Signaling Technology, клон №27).

Д. SA-APC (Prozyme № у каталозі PJ25S, партія №896067).

Е. Планшети для мікротитрування з U-подібним дном Microfluor®B (Dynex Technologies, № у каталозі 7205).

F. Аналізатор HTRF у мікропланшетах Discovery®, Packard Instrument Company.

G. 100 X суміш інгібіторів протеаз (PIC): 1мг/мл бензамідину, 0,5мг/мл пепстатину, 0,5мг/мл лей-пептину, 0,5мг/мл апротиніну.

H. 10X буфер для аналізу: 500 мм HEPES, pH 7,5, 1% ПЕГ, мм EDTA, 1мм EGTA, 1% БСА, 20мм β-гліцеринфосфат.

I. Буфер для гасіння: 50мм HEPES pH 7,3, 16,6мм EDTA, 0,1% БСА, 0,1% тритон X-100, 0,17 мм Lance-мічене моноклональне антитіло, клон №27, 0,0067мг/мл SA-APC.

J. Робочий розчин АТО/MgCl₂:1X буфер для аналізу, 1мМ DTT, 1X PIC, 125мМ KCl, 5% гліцерин, 25мМ MgCl₂, 375мкМ АТФ.

K. Робочий розчин з ферментом: 1X буфер для аналізу, 1мм DTT, 1X PIC, 5% гліцерин, активний Akt. Кінцеві концентрації ферменту вибирали так, щоб аналіз проходив у лінійному діапазоні відповіді.

L. Робочий розчин з пептидом: 1X буфер для аналізу, 1мм DTT, 1X PIC, 5% гліцерин, 2мм біотинільованого пептиду GSK3 №3928.

Реакційну суміш становили додаванням 16мкл робочого розчину AT(D/MgCl₂ у відповідні ямки 96-ямкового планшета для мікротитрування. Додавали інгібітор або наповнювач (1,0мкл), потім 10мкл робочого розчину з пептидом. Реакцію починали додаванням 13мкл робочого розчину з ферментом і перемішуванням. Реакції давали можливість протікати протягом 50хв і потім зупиняли додаванням 60мкл буфера для гасіння HTRF. Після зупинки реакції реакційні суміші інкубували при кімнатній температурі протягом щонайменше 30хв і потім реєстрували на приладі Discovery.

Спосіб аналізу на покритих стрептавідином планшетах Flash Plate:

Стадія 1

1мкл розчину тестованої сполуки в 100% ДМСО додавали до 20мкл 2X-розчину субстрату (20мкМ пептиду GSK3, 300мкМ АТФ, 20мМ MgCl₂, 20мккюрі/мл [³³P]АТФ, 1X буфер для аналізу, 5% гліцерин, 1мМ DTT, 1X PIC, 0,1% БСА й 100мМ KCl). Реакції фосфорилювання ініціювали додаванням 19мкл 2X-розчини ферменту (6,4 нм активної Akt/PKB, 1X буфер для аналізу, 5% гліцерин, 1мм DTT, 1X PIC і 0,1% БСА). Потім реакційні суміші інкубували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин.

Стадія 2

Реакцію зупиняли додаванням 170мкл 125мМ EDTA. По 200мкл реакційної суміші після зупинки реакції переносили в планшет, покритий стрептавідином Flashplate® PLUS (NEN Life Sciences, № у каталозі SMP103). Планшет інкубували протягом ≥10 хвилин при кімнатній температурі на струшувачі для планшетів. Вміст кожної ямки аспірували і ямки 2 рази промивали 200мкл TBS на ямку. Потім ямки промивали 3 рази по 5 хвилин 200мкл TBS на ямку, при інкубації планшетів при кімнатній температурі на струшувачій платформі на стадії промивання.

Планшети закривали плівкою й здійснювали рахунок з використанням лічильника Packard

TopCount з придатними параметрами для рахунку [³³P] у планшетах Flashplates.

Спосіб аналізу на покритих стрептавідином фільтрувальних планшетах:

Стадія 1

Здійснювали ферментативні реакції, які описані вище для стадії 1 аналізу на покритих стрептавідином планшетах Flash Plate.

Стадія 2

Реакцію зупиняли додаванням 20мкл 7,5 М гідрохлориду гуанідину. По 50мкл реакційної суміші після зупинки реакції переносили в покритий стрептавідином фільтрувальний планшет (планшет для вловлювання біотину SAM, Promega, № у каталозі V7542) і інкубували на фільтрі протягом 1-2 хвилин перед тим, як застосувати вакуум.

Потім планшет промивали, використовуючи вакуумний колектор, у такий спосіб: 1) 4x200 мкл/ямку 2М NaCl; 2) 6x200 мкл/ямку 2М NaCl з 1% H₃PO₄; 3) 2x200 мкл/ямку дистильованої H₂O; і 4) 2x100 мкл/ямку 95% етанолу. Потім мембранам давали можливість повністю висохнути на повітрі перед додаванням сцинтилятора.

Дно планшета герметично закривали білою підкладковою плівкою, додавали 30мкл/ямку Microscint 20 (Packard Instruments, № у каталозі 6013621). Зверху планшет закривали прозорою плівкою, яка заклеює, і потім рахували у планшеті, використовуючи лічильник Packard TopCount з придатними параметрами для [³³P] і рідкий сцинтилятор.

Спосіб аналізу на планшеті з фосфоцелюлозним фільтром

Стадія 1

Ферментативні реакції здійснювали як описані для стадії 1 аналізу на покритих стрептавідином планшетах Flash Plate (вище), використовуючи KKGGRARTSSFAEPG (SEQ ID NO:16) як субстрат замість біотин-GGRARTSSFAEPG.

Стадія 2

Реакцію зупиняли додаванням 20мкл 0,75% H₃PO₄. По 50мкл реакційної суміші після зупинки реакції переносили у фільтрувальний планшет (UNIFILTER™, сильний катіонообмінник Whatman P81, білі полістиролові 96-ямкові планшети, Polyfiltronics, № у каталозі 7700-3312) і інкубували на фільтрі протягом 1-2 хвилин перед застосуванням вакууму.

Потім планшет промивали, використовуючи вакуумний колектор, у такий спосіб: 1) 9x200 мкл/ямку 0,75% H₃PO₄; і 2) 2x200 мкл/ямку дистильованої H₂O.

Дно планшета герметично закривали білою підкладковою плівкою, потім додавали 30 мкл/ямку Microscint 20. Зверху планшет закривали прозорою плівкою, яка заклеює, і потім рахували у планшеті, використовуючи лічильник Packard TopCount з придатними параметрами для [³³P] і рідкий сцинтилятор.

Аналіз PKA:

Для кожного окремого аналізу PKA використовували наступні компоненти:

A. 5X буфер для аналізу PKA (200мМ трис pH 7,5, 100мМ MgCl₂, 5мМ β-меркаптоетанол, 0,5мМ EDTA).

В. 50мкМ матковий розчин Kemptide (Sigma), розведений водою.

С. ^{33}P -АТФ, приготовлений розведенням 1,0мкл ^{33}P -АТФ [10мкюри/мл] в 200мкл 50мкМ маткового розчину неміченого АТФ.

Д. 10мкл 70нМ маткового розчину каталітичної субодиниці РКА (UBI, № у каталозі 14-114), розведеної в 0,5мг/мл БСА.

Е. робочий розчин РКА/Kemptide: рівні об'єми 5Х-буфера для аналізу РКА, розчину Kemptide і каталітичної субодиниці РКА.

Реакційну суміш готували в 96 ямковому планшеті для аналізу із глибокими ямками. Інгібітор або наповнювач (10мкл) додавали до 10мкл розчину ^{33}P -АТФ. Реакцію ініціювали додаванням 30мкл робочого розчину РКА/Kemptide у кожен ямок. Реакційні суміші перемішували й інкубували при кімнатній температурі протягом 20хв. Реакції зупиняли додаванням 50мкл 100мМ EDTA і 100мМ пірофосфату натрію й перемішанням.

Продукт ферментативної реакції (фосфорильований Kemptide) збирали на 96-ямкових фільтрувальних планшетах з фільтрами з фосфоцелюлози р81 (Millipore). Щоб підготувати планшет, через кожен ямок фільтрувального планшета р81 фільтрували 75мМ фосфорну кислоту. Ямки спустошували через фільтр, підводячи вакуум до дна планшета. У кожен ямок додавали фосфорну кислоту (75мМ, 170мкл). Аліквоти по 30мкл із кожної реакційної суміші після зупинки реакції РКА додавали у відповідні ямки фільтрувального планшета, що містять фосфорну кислоту. Пептид уловлювали на фільтрі після підведення вакууму й фільтри 5 разів промивали 75мМ фосфорною кислотою. Після останнього промивання фільтрам давали можливість висохнути на повітрі. У кожен ямок додавали сцинтиляційну рідину (30мкл) і рахували фільтри на лічильнику TopCount (Packard).

Аналіз РКС:

Для кожного аналізу РКС використовували наступні компоненти:

А. 10Х-буфер для коактивації РКС: 2,5мМ EGTA, 4мМ CaCl_2 .

В. 5Х-буфер для активації РКС: 1,6мг/мл фосфатидилсерину, 0,16мг/мл діацилгліцерину, 100мМ трис рН 7,5, 50мМ MgCl_2 , 5мМ β -меркаптоетанол.

С. ^{33}P -АТФ, приготовлений розведенням 1,0мкл ^{33}P -АТФ [10мкюри/мл] в 100мкл 100мкМ маткового розчину неміченого АТФ.

Д. Основний білок мієліну (350мкг/мл, UBI), розведений водою.

Е. РКС (50нг/мл, UBI № у каталозі 14-115), розведений в 0,5мг/мл БСА.

Ф. робочий розчин РКС/основний білок мієліну, приготовлений змішуванням 5 об'ємів кожного буфера для коактивації РКС і основного білка мієліну з 10 об'ємами кожного буфера для активації РКС і РКС.

Реакційні суміші для аналізу готували в 96 ямковому планшеті для аналізу із глибокими ямками. Інгібітор або наповнювач (10мкл) додавали до 5,0мкл ^{33}P -АТФ. Реакції ініціювали додаванням робочого розчину РКС/основний білок мієліну й перемішанням. Реакційні суміші інкубували при

30°C протягом 20хв. Реакції зупиняли додаванням 50мкл 100мМ EDTA і 100мМ пірофосфату натрію й перемішанням. Фосфорильований основний білок мієліну збирали на мембранах PVDF в 96-ямкових фільтрувальних планшетах і кількісно оцінювали з допомогою сцинтиляційного підрахунку.

Сполуки згідно із даним винаходом, описані на схемах і в таблицях, тестували в описаних вище аналізах і виявили, що вони мають $\text{IC}_{50} \leq 50\text{мкМ}$ проти однієї або декількох Akt1, Akt2 і Akt3.

Приклад 5

Засновані на клітинах аналізи для визначення інгібування Akt/PKB

Клітини (наприклад, LnCa або лінія пухлинних клітин PTEN^(-/-) з активованої Akt/PKB) висівали на чашки діаметром 100мм. Коли клітини зливалися в моношар приблизно на 70-80%, культуральне середовище заміняли 5 мл свіжого середовища й у розчин додавали тестовану сполуку. Контролі включали неопрацьовані клітини, клітини, оброблені наповнювачем, і клітини, оброблені або LY294002 (Sigma), або вортманін (Sigma) у концентрації 20мкМ або 200нМ, відповідно. Клітини інкубували протягом 2, 4 або 6 годин і середовище видаляли, клітини промивали PBS, збирали й переносили в центрифугувальну пробірку. Клітини осаджували й знову промивали PBS. Нарешті, осад клітин ресуспендували в лізуючому буфері (20мМ трис рН 8, 140мМ NaCl, 2мМ EDTA, 1% тритон, 1мМ Na-пірофосфат, 10мМ β -гліцеринфосфат, 10мМ Na, 0,5мМ NaVO_4 , 1мкМ мікроцистин і їх суміш інгібіторів протеаз), поміщеному на лід, протягом 15 хвилин і обережно струшували, щоб лізувати клітини. Лізат центрифугували в настільній ультрацентрифузі Beckman при 100000хг при 4°C протягом 20хв. Білок у надосаді кількісно оцінювали, використовуючи стандартний протокол Бредфорда (BioRad) і зберігали при -70°C аж до використання.

Білки імунопреципітували (IP) з очищених лізатів у такий спосіб: Для визначення Akt1/PKBI лізати змішували з Santa Cruz sc-7126 (D-17) в NETN (100мМ NaCl, 20мМ трис рН 8,0, 1мМ EDTA, 0,5% NP-40) і додавали білок-A/G-агарозу (Santa Cruz sc-2003). Для визначення Akt2/PKBP лізати змішували в NETN з анти-Akt3-агарозою (Upstate Biotechnology №16-174), і для визначення Akt3/PKBP лізати змішували в NETN з анти-Akt3-агарозою (Upstate Biotechnology №16-175) IP інкубували протягом ночі при 4°C, промивали й розділяли в SDS-ПААГ.

Вестерн-блоти використовували для аналізу загальної Akt, pThr308-Akt1, pSer473-Akt1 і відповідних сайтів фосфорилування на Akt2 і Akt3 і мішеної Akt, що перебувають нижче в каскаді, використовуючи специфічні антитіла (Cell Signaling Technology): антитіло проти загальної Akt (№ у каталозі 9272), антитіло проти фосфосерин-473-Akt (№ у каталозі 9271) і антитіло проти фосфотreonін-308-Akt (№ у каталозі 9275). Після інкубації з відповідним першим антитілом, розведеним в PBS + 0,5% знежиреного сухого молока (NFDМ), при 4°C протягом ночі блоти промивали, інкубували з міченою пероксидазою хрому (HRP) другим

антитілом в PBS + 0,5% NFDM протягом 1 години при кімнатній температурі. Білки виявляли з використанням реагентів ECL (Amersham/Pharmacia Biotech RPN2134).

Приклад 6

Стимульована херегуліном активація Akt

Клітини MCF7 (лінія клітин раку молочної залози людини, яка є PTEN^{+/+}) висівали по 1×10^6 клітин на чашку діаметром 100мм. Коли клітини зливалися в моношар на 70-80%, культуральне середовище заміняли 5мл безсироваткового середовища й інкубували протягом ночі. На наступний ранок додавали сполуку й клітини інкубували протягом 1-2 годин, потім додавали херегулін (щоб індукувати активацію Akt) на 30 хвилин і клітини аналізували, як описано вище.

Приклад 7

Інгібування пухлинного росту

Ефективність *in vivo* інгібітора росту злоякісних клітин можна підтвердити, використовуючи кілька протоколів, відомих у даній галузі.

Лінії пухлинних клітин людини, в яких спостерігається порушення регуляції шляху P13K (наприклад, LnCa, PC3, C33a, OVCAR-3, MDA-MB-468, A2780 або т.п.), ін'єктували підшкірно в лівий бік самкам мишей *nude* 6-10-тижневого віку (також використовували самців мишей [10-14-тижневого віку] для ксенотрансплантатів пухлини простати [LnCa і PC3]) (Harlan) в 0 день. Мишей випадковим чином розподіляли за групами обробки наповнювачем, сполукою або комбінованою обробкою. Щоденне підшкірне введення починали на 1 день і продовжували протягом експерименту. Альтернативно тестовану інгібувальну сполуку можна вводити за допомогою насоса для безперервної інфузії. Сполуку, комбінацію сполук або наповнювач вводили в загальному об'ємі 0,2мл. Пухлини вирізали й зважували, коли у всіх оброблених наповнювачем тварин спостерігали ураження діаметром 0,5-1,0см, зазвичай через 4-5,5 тижнів після ін'єкції клітин. Розраховували середню масу пухлин у кожній групі обробки для кожної лінії клітин.

Приклад 8

Аналіз плям у планшетах Multiplex

Даний спосіб стосується імуноаналізу типу «сендвіч», використовованого для виявлення множини фосфорильованих білків в одній і тій же ямці 96-ямкового планшета. Лізати клітин інкубували в 96-ямкових планшетах, на яких різні вловлювальні антитіла поміщали у вигляді просторово окремих плям в одній і тій же ямці. Додавали специфічні до фосфорилування поліклональні антитіла кролика й комплекс виявляли з використанням антитіла проти імуноглобуліну кролика, міченого електрохемілюмінесцентною міткою.

96-ямкові планшети LNCa +/- сполуки:

Центрифугували в центрифугі Beckman J6 при 1200 про/хв протягом 10хв, середовище аспірували. Додавали 50мкл/ямку: TBS (Pierce №28376-20 мм трис pH 7,5, 150 мм NaCl) + 1% тритон X-100 + інгібітори протеаз і фосфатаз. Закривали плівкою, поміщали в морозильну камеру при -70°C аж до повного заморожування. Блокували планшети Multiplex (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) 3% блокатором А в 1Х трис-буфері для промиван-

ня, 150 мкл/ямку. Закривали за допомогою пристрою для заклеювання планшетів, інкубували на струшувані Micromix при кімнатній температурі 2 години (мінімум). Промивали 1Х RCM 51 (TTBS). Розморожували планшети із клітинним лізатом на льоді, додавали 40мкл лізата/ямку в блокуванні планшети. Закривали за допомогою пристрою для заклеювання планшетів, інкубували на струшувані Micromix при 4°C O/N. Промивали 1Х RCM 51. Розбавляли другі антитіла в 1% блокаторі А в 1Х трис-буфері для промивання: анти-фосфо-AKT (T308), анти-фосфо-туберин (T1462), окремо або в комбінації. Додавали по 25мкл/ямку, закривали планшети за допомогою пристрою для заклеювання планшетів, інкубували на струшувані Micromix при кімнатній температурі 3 години. Промивали 1Х RCM 51. Розбавляли Ru-GAR в 1% блокаторі А в 1Х трис-буфері для промивання. Додавали по 25 мкл/ямку, закривали за допомогою пристрою для заклеювання планшетів, інкубували на струшувані Micromix при кімнатній температурі протягом 1 години. Промивали 1Х RCM 51. Розбавляли 4Х-буфер для реєстрації Т до 1Х водою, додавали 200мкл розведеного буфера для реєстрації/ямку.

Реєстрували в пристрої Sector 6000 Imager.

Інгібітори протеаз і фосфатаз:

Мікроцистин-LR, Calbiochem №475815 до кінцевої концентрації 1мкм (матковий розчин = 500мкм)

Calbiochem №524624, 100 X набір I

Calbiochem №524625, 100 X набір II

Calbiochem №539134, 100 X набір III

Анти-фосфо-AKT (T308):

Cell Signaling Technologies №9275

Анти-фосфотуберин (T 1462):

Covance, афінно очищені (кролики MC 2731/2732)

Ru-GAR = рутенілування антитіла кози проти імуноглобуліну кролика

10Х трис-буфер для промивання, блокатор А і 4Х буфер Т для промивання

10ХRCM51 (10ХTTBS, RCM51)

1Х = 20мм трис pH 7,5, 140мм NaCl, 0,1% твін-20

Приклад 9

Оснований на клітинах аналіз (*in-vivo*)

Даний спосіб стосується основного на клітинах (*in vivo*) аналізу активності серинових/треонінових кінази Akt. Активована ендегенна Akt здатна фосфорилувати специфічний пептидний субстрат Akt (GSK3 β), який біотинільований. Реєстрацію здійснюють гомогенною флуоресценцією з часовим розрішенням (HTRF), використовуючи зв'язане із криптатом європію [Eu(K)] антитіло, специфічне до фосфопептиду, і зв'язаний зі стрептавідином флуорофор XL665, що буде зв'язуватися із залишком біотину на пептиді. Коли [Eu(K)] і XL665 перебувають поруч один з одним (тобто зв'язані з однією й тією же молекулою фосфопептиду) має місце нерадіоактивний перенос енергії від Eu(K) до XL665 з наступним випусканням світла від XL665 при 665 нм.

Аналіз можна використовувати для виявлення інгібіторів всіх трьох ізоферментів Akt (Akt1, Akt2 і

Akt3) з множини різних видів, якщо до кожного з них існують антитіла.

Матеріали й реагенти

А. 96-ямкові планшети для мікротитрування культур клітин із плоским дном, Corning Costar, № у каталозі 3598.

В. 96-ямкові планшети, покриті білком А Reacti-Bind, Pierce, № у каталозі 15130.

С. 96-ямкові планшети, покриті білком G Reacti-Bind, Pierce, № у каталозі 15131.

D. Струшувач Micromix 5.

Е. Планшети для мікротитрування з U-подібним дном Microfluor® B, Dynex Technologies, № у каталозі 7205.

Ф. Пристрій для помивання 96-ямкових планшетів, Bio-Tek Instruments, № у каталозі EL 404.

Г. Аналізатор HTRF у мікропланшетах Discovery®, Packard Instrument Company.

Буферні розчини

А. Буфер для лізису клітин при аналізі ІР кінази: 1X TBS; 0,2% твін 20; 1X суміш інгібіторів протеаз III (вихідний розчин є 100X, Calbiochem, 539134); 1X суміш інгібіторів фосфатаз I (вихідний розчин є 100X, Calbiochem, 524624); і 1X суміш інгібіторів фосфатаз II (вихідний розчин є 100X, Calbiochem, 524625)

В. 10X буфер для аналізу: 500мм Hepes pH 7,5; 1% ПЕГ; 1мм EDTA; 1мм EGTA; і 20мм β-гліцерофосфат.

С. Буфер для аналізу ІР кінази: 1X буфер для аналізу; 50мм KCl; 150ммкМ АТФ; 10мм MgCl₂; 5% гліцерин; 1мм DTT; 1 таблетка суміші інгібіторів протеаз на 50мл буферу для аналізу; і 0,1% БСА.

α-Akt (20нг/ямку/100мкл)

α-Akt2 (50нг/ямку/100мкл)

IgG кролика (150 нг/ямку/100мкл)

Н. Інкубували в холодному приміщенні (+4°C) протягом 4 годин на Micromix 5 (форма 20; положення 2) (Примітка: положення залежить від того, який прилад Micromix 5 використовують).

І. Аспірували розчин α-Akt-антитіла й у кожну ямку додавали 100мкл PBS

J. Стадія імуопреципітації Akt: До 100мкл PBS зі стадії (І) додають 5мкл розмороженого лізата клітин у випадку планшетів для Akt1 і 10мкл розмороженого лізата клітин у випадку планшетів для Akt2. Примітка: лізат клітин розморожували на льоді. Розморожений лізат перемішували піпетуванням нагору й униз 10 разів перед перенесенням у планшети з антитілами. Планшети з лізатом клітин зберігали на льоді. Після перенесення лізата клітин у планшети з антитілами планшети з лізатами клітин повторно заморожували при -70°C.

К. Інкубували в холодному приміщенні (+4°C) протягом ночі на струшувачі Micromix 5 (форма 20, положення 3).

4 день

Л. Стадія промивання планшета для імуопреципітації: 96-ямкові планшети промивали 1 раз TTBS (RCM 51, 1 раз = 2 цикли), використовуючи пристрій для промивання 96-ямкових планшетів.

D. Розчин субстрату GSK3β: буфер для аналізу ІР кінази й 500 нм біотинільований пептид GSK3p.

Е. Буфер Lance: 50 мм Hepes pH 7,5, 0,1% БСА й 0,1% тритон X-100.

Ф. Буфер для зупинки Lance: буфер Lance і 33,3 мм EDTA.

Г. Буфер для реєстрації Lance: буфер Lance, 13,3 мкг/мл SA-APC і 0,665 нм EuK-ат проти фосфо(8eγ-21)08K3?.

Багатостадійний аналіз імуопреципітації кінази Akt

1 день

А. Стадія висіву клітин C33a: Висівали 60000 клітин C33a/ямку в 96-ямковий планшет для мікротитрування.

В. Клітини інкубували протягом ночі при 37°C.

2 день

D. Стадія додавання сполуки: сполуку додавали у свіжому середовищі (альфа-MEM/10% FBS, кімнатна температура) в описаний вище 96-ямковий планшет і інкубували протягом 5 годин в інкубаторі для культур тканин.

Е. Стадія лізису клітин: Середовище аспірували й додавали 100мкл буфера для лізису клітин для аналізу ІР кінази.

Ф. 96-ямковий планшет для мікротитрування заморожували при -70°C (Примітка: вказана стадія може бути здійснена протягом мінімум 1 години або протягом ночі).

3 день

Г. Стадія з використанням 96-ямкового планшета, покритого білком A/G додавали відповідну концентрацію α-Akt-антитіла (Akt1, Akt2 або Akt3) в 100мкл PBS у наступні ямки:

B2»»»B10/ряди B-G/планшет Akt1

B2»»»B 10/ряди B-G/планшет Akt2

B11-G11 на кожному планшеті (Akt1 і Akt2)

Ямки заповнювали TTBS і інкубували протягом 10 хвилин. 96-ямкові планшети промивали 2 рази TTBS (Примітка: заливають пристрою для промивання планшетів перед використанням: 1) перевіряють ємності для буфера, переконуючись, що вони заповнені й 2) спустошують контейнери для відходів.

М. Стадія ручного помивання планшетів: Додавали 180мкл буфера для аналізу ІР кінази.

Н. Початок ферментативної реакції Akt: Додавали надосад. Додавали 60мкл розчину субстрату GSK3β.

О. Інкубували протягом 2,5 годин на струшувачі Micromix 5 при кімнатній температурі. Примітка: Час інкубації повинен бути встановлений так, щоб відношення колонка 10/колонка 11 було не >10.

Р. Поєднували 30мкл буфера для реєстрації Lance з 30мкл буфера для зупинки Lance (усього 60мкл/ямку) і додавали в 96-ямкові чорні планшети з U-подібним дном Microfluor.

Q. Зупиняли ферментативну реакцію Akt: переносили 40мкл суміші для ферментативної реакції Akt з покритого білком A/G 96-ямкового планшета.

шета зі стадії (O) в 96-ямкові чорні планшети з U-подібним дном Microfluor зі стадії (P).

У. Інкубували при кімнатній температурі протягом 1-2 годин на струшувачі Micromix 5 (форма 20, положення 3), потім реєстрували на аналізаторі

мікропланшетів Discovery, використовуючи програму для Akt.

Буфер для лізису клітин для аналізу IP кінази 100мкл на ямку.

	8мл (1 планшета)		45мл (6 планшетів)
1XTBS	7744мкл		NA
Твін 20	20мкл		NA
1X суміш інгібіторів протеаз III	80мкл		NA
1X суміш інгібіторів фосфатаз I			450мкл
1X суміш інгібіторів фосфатаз II	80мкл		450мкл
Мікроцистин LR (500X)	80мкл		90мкл

Буфер для аналізу IP кінази 100мкл на ямку.

	8мл (1 планшета)		50мл (3 планшети)
10X буфер для аналізу	800мкл		5мл
1MKCl	400мкл		2,5мл
250мМ АТФ	4,8мкл		30мкл
1MMgCl ₂	80мкл		500мкл
Гліцерин	400мкл		2,5мл
1MDTT	8мкл		50мкл
Суміш інгібіторів протеаз	1 таблетка/50мл		1
10% БСА	80мкл		500мкл
Дистильована H ₂ PO	6227,2мкл		38,9мл

Розчин субстрату GSK3β 60мкл на ямку.

	5мл (1 планшета)		7мл
Буфер для аналізу IP кінази	5мл		-
1мМ пептид GSK3β	2,5мкл		3,5мкл

Буфер для зупинки Lance 30мкл на ямку.

	3 мл (1 планшети)	5мл	5мл
1X буфер Lance	2800,2мкл		
EDTA 0,5 M	199,8мкл		

Буфер для реєстрації Lance 30мкл на ямку.

	3мл (1 планшети)		5мл
SA-APCC 1г/млу дистильованої деіонізованої H ₂ O	40мкл		66,7мкл
Eu Ат фосфо (Ser 21)GSK3β (680 нМ), розведений 1/1133 у буфері Lance	2,7мкл		4,5мкл

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Merck & Co., Inc.
 Armstrong, Donna
 Kelly III, Michael J.
 Layton, Mark
 Liang, Jun
 Li, Yiwei
 Hu, Esaa H.
 Rodzinak, Kevin
 Rossi, Mike
 Sanderson, Phil
 Wang, Jiabing

<120> ІНГІБІТОРИ АКТИВНОСТІ АКТ

<130> MS0063Y

<160> 16

<170> FastSMQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 10

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повністю синтетична послідовність ДНК

<400> 1

ctgcggcgccgc

10

<210> 2

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повністю синтетична послідовність ДНК

<400> 2

gtacgcggggcc gcag

14

<210> 3

<211> 39

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повністю синтетична послідовність ДНК

<400> 3

cgcgaattcca gatctacacat gagcgagctg gatattctg

39

<210> 4

<211> 33

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повністю синтетична послідовність ДНК

<400> 4	
cgctctagag gctctcagc cgtgctgt ggc	33
<210> 5	
<211> 24	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Повністю синтетична послідовність ДНК	
<400> 5	
gtacgatgct gaacgatata ttcg	24
<210> 6	
<211> 45	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Повністю синтетична послідовність ДНК	
<400> 6	
gaatcacatgc ccatggaaag cgaagggtct gaagagatcg aggtg	45
<210> 7	
<211> 45	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Повністю синтетична послідовність ДНК	
<400> 7	
ccctccatc tcttcagacc cgtcgttttc catgggcatg tcttc	45
<210> 8	
<211> 36	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Повністю синтетична послідовність ДНК	
<400> 8	
gaattcagat ctaccatgag ccatgttacc attgtg	36
<210> 9	
<211> 30	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Повністю синтетична послідовність ДНК	
<400> 9	
tctagatctt attctcgtcc acttcagag	30
<210> 10	
<211> 48	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	

<220>

<223> Повністю синтетична послідовність ДНК

<400> 10

ggtaccatgg aatcacatgcc gatggaaagc gatgttaccn ttgtgaag

46

<210> 11

<211> 33

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повністю синтетична послідовність ДНК

<400> 11

aagcttagat ctaccatgaa tgaaggtgtct gtc

33

<210> 12

<211> 30

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повністю синтетична послідовність ДНК

<400> 12

gaattcggat cctcacatgcc ggaatgctggc

30

<210> 13

<211> 49

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повністю синтетична послідовність ДНК

<400> 13

ggtaccatgg aatcacatgcc gatggaaat gaggtgtctg tcatcaag

49

<210> 14

<211> 6

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повністю синтетична послідовність амінокислоти

<400> 14

Glu Tyr Met Pro Met Glu
1 5

<210> 15

<211> 13

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повністю синтетична послідовність амінокислоти

<400> 15

Gly Gly Arg Ala Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Pro Gly
1 5 10

<210> 16

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повністю синтетична послідовність амінокислоти

<400> 16

Lys Lys Gly Gly Arg Ala Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Pro Gly
 1 5 10 15