



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 82541

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/519

A61K 31/5365

A61P 25/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) [1,8]НАФТИРИДИН-2-ОНИ І СПОРІДНЕНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ШИЗОФРЕНІЇ

1

2

(21) а200601890

(22) 13.08.2004

(24) 25.04.2008

(86) PCT/IB2004/002665, 13.08.2004

(31) 60/497,370

(32) 22.08.2003

(33) US

(46) 25.04.2008, Бюл.№ 8, 2008 р.

(72) КЛАРК ДЖЕРРІ, ДЕВІС ДЖЕМІ, ФЕЙВОР ДЕ-ВІД, ФЕЙ ЛОРРЕЙН, ФРАНКЛІН ЛЛОЙД, ХЕНЕ-ГЕР КЕВІН, ДЖОНСОН ДУГЛАС, НІХЕЛЬСОН БРАЙАН, ОУ ЛІГУН, РІПАЙН ДЖОЗЕФ ТОМАС, УОЛТЕРС МАЙКЛ, УАЙТ ЕНДРЮ ДЕВІД, ЧЖУ ЧЖІЦЗЯНЬ

(73) УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ ЛЛС

(56) WO 2004/087145 A 14.10.2004

US 5 945 422 A 31.08.1999

WO 96/34867 A 07.11.1996

WO 2004/046124 A 03.06.2004

WO 02/060423 A 08.08.2002

EP 0 367 141 A 09.05.1990

JP 07 304741 A 21.11.1995

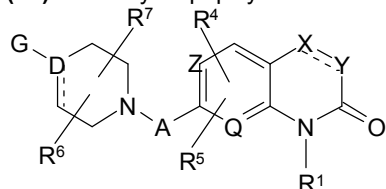
JP 07 304740 A 21.11.1995

JP 07 247271 A 26.09.1995

JP 07 165720 A 27.06.1995

JP 02 191256 A 27.07.1990

(57) 1. Сполука формули 1



кільце AA являє собою насичене або ненасичене 5-, 6- або 7-членне карбоциклічне кільце, причому один, два або три вуглецевих атоми кільця AA, які не є спільними з бензольним кільцем групи (ii), можуть бути заміщені, необов'язково і незалежно, атомом азоту, кисню або сірки;

R¹ являє собою водень, -C(=O)CH₃ або (C₁-C₃)алкіл;

R², R^{2a}, R³ і R^{3a} незалежно вибрані з водню, галогену, ціано, оксо, гідрокси, -C(=O)CH₃, (C₁-C₄)алкілу і (C₁-C₄)алкокси, причому алкільні фрагменти груп (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси і -C(=O)CH₃ можуть бути необов'язково заміщеними одними-трьома атомами фтору і можуть бути також необов'язково заміщеними таким замісником, як аміно або гідрокси;

R⁴ і R⁵ незалежно вибрані з водню, галогену, ціано, гідрокси, -C(=O)CH₃, (C₁-C₄)алкілу і (C₁-C₄)алкокси, причому алкільні фрагменти груп (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси і -C(=O)CH₃ можуть бути необов'язково заміщеними одними-трьома атомами фтору і можуть бути також необов'язково заміщеними таким замісником, як аміно або гідрокси;

R⁶ і R⁷ незалежно вибрані з водню і метилу;

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹² незалежно вибрані з водню, галогену, -C(=O)CH₃, (C₁-C₄)алкілу і (C₁-C₄)алкокси, арилу і арилокси, причому алкільні фрагменти груп (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси і -C(=O)CH₃ і арильні і арилоксифрагменти можуть бути необов'язково заміщеними одними-трьома атомами фтору і можуть бути також необов'язково заміщеними таким замісником, як аміно або гідрокси;

R¹³ і R¹⁴ незалежно вибрані з водню, галогену, ціано, оксо, гідрокси, -C(=O)CH₃, (C₁-C₄)алкілу і (C₁-C₄)алкокси, причому алкільні фрагменти груп (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси і -C(=O)CH₃ можуть бути необов'язково заміщеними одними-трьома атомами фтору і можуть бути також необов'язково заміщеними таким замісником, як аміно або гідрокси;

і фармацевтично прийнятні солі такої сполуки.

2. Сполука або сіль за п. 1, де D являє собою N, Q являє собою N, Z являє собою CH, -X---Y- являє собою -CH₂-CH₂- або -CH=CH- і R¹, R⁴ і R⁵ являють собою водень.

3. Сполука або сіль за п. 1, де W і V являють собою C або CH або тільки один з W або V являє собою N.

4. Сполука або сіль за п. 1, де Q і Z, обидва, являють собою N.

5. Сполука або сіль за п. 1, де G являє собою нафтил і R¹³ і R¹⁴ незалежно являють собою водень або фтор.

6. Сполука або сіль за п. 1, де G являє собою групу формули (ii) і один, два або три вуглецевих атоми кільця AA, які не є спільними з бензогрупою формули (ii), заміщені атомом азоту, кисню або сірки.

7. Сполука або сіль за п. 6, де принаймні один з R¹³ або R¹⁴ являє собою фтор або метокси.

8. Сполука або сіль, вибрана з наступних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей:

7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-[4-(8-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-[4-(8-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-[4-(2-метоксифенол-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-[4-(2-метоксифенол-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

2-[4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он;

7-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-(4-індан-4-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-[4-(6,7-дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-[4-(6,7-дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

4-метил-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

4,4-диметил-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

5-метил-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси]-5-метил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

6-фтор-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-(4-бензо[b]тіофен-4-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-(4-бензо[1,2,5]тіадіазол-4-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-(4-бензо[1,2,5]тіадіазол-4-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1H-піrido[2,3-d]піримідин-2-он;

3-метил-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1H-піrido[2,3-d]піримідин-2-он;

7-[4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1H-піrido[2,3-d]піримідин-2-он;

7-[4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,6]нафтиридин-2-он;

2-[4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он і

6-[4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4H-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-3-он.

9. Фармацевтична композиція для лікування розладу або стану, вибраного з окремих епізодичних або рекурентних глибоких депресивних розладів, дистимічних розладів, депресивного неврозу і невротичної депресії, меланхолійної депресії, включаючи анорексію, втрату ваги, безсоння, раннє ранкове пробудження або психомоторну загаль-

мованість; атипової депресії (або реактивної депресії), включаючи підвищений апетит, гіперсомнію, психомоторну ажитацію або дратівливість, сезонний афективний розлад і педіатричну депресію; біполярних розладів або маніакальної депресії, наприклад, біполярного I розладу, біполярного II розладу і циклотимічного розладу; кондуктивного розладу; руйнівного розладу поведінки; розладу, що проявляється в дефіциті уваги і гіперактивності (ADHD); поведінкових порушень, пов'язаних із затримкою розумового розвитку, аутизмом і кондуктивним розладом; тривожних розладів, таких як панічний розлад з агорафобією або без, агорафобія без анамнезу панічного розладу, конкретні фобії, наприклад, боязнь певної тварини, соціальний страх, соціальні фобії, obsесивно-компульсивний розлад, стресові розлади, включаючи посттравматичний стресовий розлад і гострий стресовий розлад, і розлади генералізованої тривоги; пограничних розладів особистості; шизофренії та інших психотичних розладів, наприклад, розладів шизофренічної форми, шизоафективних розладів, маревних розладів, коротких психотичних розладів, розділених психотичних розладів, психотичних розладів з маренням або галюцинаціями, психотичних епізодів страху, страху, пов'язаного з психозом, психотичних розладів настрою, таких як важкий класичний депресивний розлад; розладів настрою, пов'язаних з психотичними розладами, таких як гостра манія і депресія, пов'язана з біполярним розладом; розладів настрою, пов'язаних з шизофренією; делірію, деменції і амнестичних і інших когнітивних або нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Паркінсона (PD), хвороба Хантінгтона (HD), хвороба Альцгеймера, стареча деменція, деменція типу деменції Альцгеймера, розлади пам'яті, втрата виконавської функції, судинна деменція і інші деменції, наприклад, внаслідок ВІЛ-захворювання, травми голови, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, хвороби Піка, хвороби Крейтцфельда-Якоба або з великої кількості причин; рухових розладів, таких як акінезія, дискінезія, включаючи сімейні пароксизмальні дискінезія, еластичності, хвороба Туретта, синдром Скотта, паралічі (PALSYS) і акінетично-ригідний синдром; екстрапірамідальних рухових розладів, таких як розлади руху, викликані лікуванням лікарськими засобами, наприклад, паркінсонізм, викликаний нейролептиками, нейролептичний злоякісний синдром, викликана нейролептиками гостра дистонія, викликана нейролептиками гостра акатизія, викликана нейролептиками пізня дискінезія і викликаний лікарським лікуванням постуральний тремор; залежність від хімічних речовин і звикання до них (наприклад, залежність від алкоголю, героїну, кокаїну, бензодіазепінів, нікотину або фенобарбітолу або звикання до них) і звичок поведінки, таких як звичка до азартної гри; і розладів зору, таких як глаукома і ішемічна ретинопатія у ссавця, включаючи людину, що містить деяку кількість сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятною солі, яка ефективна в лікуванні вказаного розладу або стану, і фармацевтично прийнятний носій.

10. Спосіб лікування розладу або стану, вибраного з окремих епізодичних або рекурентних глибоких депресивних розладів, дистимічних розладів, де-

пресивного невроту і невротичної депресії, меланхолійної депресії, включаючи анорексію, втрату ваги, безсоння, раннє ранкове пробудження або психомоторну загальмованість; атипової депресії (або реактивної депресії), включаючи підвищений апетит, гіперсомнію, психомоторну ажитацію або дратівливість, сезонний афективний розлад і педіатричну депресію; біполярних розладів або маніакальної депресії, наприклад, біполярного I розладу, біполярного II розладу і циклотимічного розладу; кондуктивного розладу; руйнівного розладу поведінки; розладу, що виявляється в дефіциті уваги і гіперактивності (ADHD); поведінкових порушень, пов'язаних із затримкою розумового розвитку, аутизмом і кондуктивним розладом; тривожних розладів, таких як панічний розлад з агорафобією або без, агорафобія без анамнезу панічного розладу, конкретні фобії, наприклад, боязнь певної тварини, соціальний страх, соціальні фобії, obsесивно-компульсивний розлад, стресові розлади, включаючи посттравматичний стресовий розлад і гострий стресовий розлад, і розлади генералізованої тривоги; пограничних розладів особистості; шизофренії і інших психотичних розладів, наприклад, розладів шизофренічної форми, шизоафективних розладів, маревних розладів, коротких психотичних розладів, розділених психотичних розладів, психотичних розладів з маренням або галюцинаціями, психотичних епізодів страху, страху, пов'язаного з психозом, психотичних розладів настрою, таких як важкий класичний депресивний розлад; розладів настрою, пов'язаних з психотичними розладами, таких як гостра манія і депресія, пов'язана з біполярним розладом; розладів настрою, пов'язаних з шизофренією; делірію, деменції і амнестичних і інших когнітивних або нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Паркінсона (PD), хвороба Хантінгтона (HD), хвороба Альцгеймера, стареча деменція, деменція типу деменції Альцгеймера, розлади пам'яті, втрата виконавської функції, судинна деменція і інші деменції, наприклад, внаслідок ВІЛ-захворювання, травми голови, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, хвороби Піка, хвороби Крейтцфельда-Якоба або з великої кількості причин; рухових розладів, таких як акінезія, дискінезія, включаючи сімейні пароксизмальні дискінезія, спастичності, хворобу Туретта, синдром Скотта, паралічі (PALSYS) і акінетично-ригідний синдром; екстрапірамідальних рухових розладів, таких як розлади руху, викликані лікуванням лікарськими засобами, наприклад, паркінсонізм, викликаний нейролептиками, нейролептичний злоякісний синдром, викликана нейролептиками гостра дистонія, викликана нейролептиками гостра акатизія, викликана нейролептиками пізня дискінезія і викликаний лікарським лікуванням постуральний тремор; залежність від хімічних речовин і звикання до них (наприклад, залежність від алкоголю, героїну, кокаїну, бензодіазепінів, нікотину або фенобарбітолу або звикання до них) і звичок поведінки, таких як звичка до азартної гри; і розладів зору, таких як глаукома і ішемічна ретинопатія у ссавця, включаючи людину, що передбачає введення ссавцеві, що потребує такого лікування, деякої кількості сполуки за п. 1

або її фармацевтично прийнятної солі, яка ефективна в лікуванні вказаного розладу або стану.

11. Спосіб за п. 10, в якому розлад або стан, що підлягає лікуванню, вибирають з класичної депресії, депресії в формі окремих епізодів, рекурентної депресії, дитячої депресії, викликаній зловживанням речовинами, післяпологової депресії, дистимії, циклотимії, біполярного розладу, шизофренії, шизоафективного розладу, маревного розладу, викликаного речовинами психотичного розладу, короткого психотичного розладу, розділеного психотичного розладу, психотичного розладу, зумовленого загальним станом здоров'я, і розладу шизофренічної форми.

12. Фармацевтична композиція для лікування розладу або стану, вибраного з окремих епізодичних або рекурентних глибоких депресивних розладів, дистимічних розладів, депресивного неврозу і невротичної депресії, меланхолійної депресії, включаючи анорексію, втрату ваги, безсоння, раннє ранкове пробудження або психомоторну загальмованість; атипової депресії (або реактивної депресії), включаючи підвищений апетит, гіперсомнію, психомоторну ажитацію або дратівливість, сезонний афективний розлад і педіатричну депресію; біполярних розладів або маніакальної депресії, наприклад, біполярного I розладу, біполярного II розладу і циклотимічного розладу; кондуктивного розладу; руйнівного розладу поведінки; розладу, що проявляється в дефіциті уваги і гіперактивності (ADHD); поведінкових порушень, пов'язаних із затримкою розумового розвитку, аутизмом і кондуктивним розладом; тривожних розладів, таких як панічний розлад з агорафобією або без, агорафобія без анамнезу панічного розладу, конкретні фобії, наприклад, боязнь певної тварини, соціальний страх, соціальні фобії, obsесивно-компульсивний розлад, стресові розлади, включаючи посттравматичний стресовий розлад і гострий стресовий розлад, і розлади генералізованої тривоги; пограничних розладів особистості; шизофренії і інших психотичних розладів, наприклад, розладів шизофренічної форми, шизоафективних розладів, маревних розладів, коротких психотичних розладів, розділених психотичних розладів, психотичних розладів з маренням або галюцинаціями, психотичних епізодів страху, страху, пов'язаного з психозом, психотичних розладів настрою, таких як важкий класичний депресивний розлад; розладів настрою, пов'язаних з психотичними розладами, таких як гостра манія і депресія, пов'язана з біполярним розладом; розладів настрою, пов'язаних з шизофренією; делірію, деменції і амнестичних і інших когнітивних або нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Паркінсона (PD), хвороба Хантінгтона (HD), хвороба Альцгеймера, стареча деменція, деменція типу деменції Альцгеймера, розлади пам'яті, втрата виконавської функції, судинна деменція і інші деменції, наприклад, внаслідок ВІЛ-захворювання, травми голови, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, хвороби Піка, хвороби Крейтцфельда-Якоба або з великої кількості причин; рухових розладів, таких як акінезія, дискінезія, включаючи сімейні пароксизмальні дискінезії, спастичності, хворобу Туретта, синдром Скотта, паралічі (PALSYS) і акінетично-ригідний

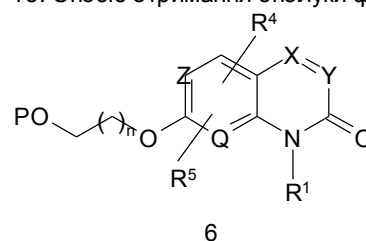
синдром; екстрапірамідальних рухових розладів, таких як рухові розлади, викликані лікуванням лікарськими засобами, наприклад, паркінсонізм, викликаний нейролептиками, нейролептичний злов'язний синдром, викликаний нейролептиками гостра дистонія, викликана нейролептиками гостра акатизія, викликана нейролептиками пізня дискінезія і викликаний медикаментозним лікуванням постуральний тремор; залежність від хімічних речовин і звикання до них (наприклад, залежність від алкоголю, героїну, кокаїну, бензодіазепінів, нікотину або фенотропів або звикання до них) і звичок поведінки, таких як звичка до азартної гри; і розладів зору, таких як глаукома і ішемічна ретинопатія у ссавця, що містить

(а) сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль;

(b) інший фармацевтично активний засіб, який є антидепресантом або заспокійливим засобом, і

(c) фармацевтично прийнятний носій.

13. Спосіб отримання сполуки формули 6:



де

R являє собою H, бензил, п-метоксибензил, трет-бутилдиметилсиліл або трет-бутилдифенілсиліл;

n являє собою ціле число від 1 до 4;

Z являє собою N, C або CH;

Q являє собою N, C або CH;

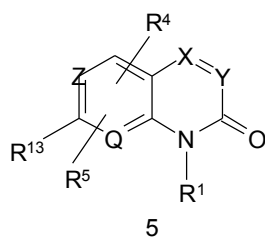
X—Y— являє собою —CH₂—CH₂—, —CH=CH—, —CH₂—NH—, —NH—CH₂—, —N=CH—, —CH=N—, —O—CH₂— або —

CH₂—O—, причому X—Y— може бути необов'язково заміщеним в будь-якому відповідному місці зв'язування одними-чотирма замісниками R², R², R³ і R³;

R¹ являє собою водень, —C(=O)CH₃ або (C₁—C₃) алкіл;

R², R², R³ і R³ незалежно вибрані з водню, галогену, ціано, оксо, гідрокси, —C(=O)CH₃, (C₁—C₄)алкілу і (C₁—C₄)алкокси, причому алкільні фрагменти груп (C₁—C₄)алкілу, (C₁—C₄)алкокси і —C(=O)CH₃ можуть бути необов'язково заміщеними одними-трьома атомами фтору і можуть бути також необов'язково заміщеними таким замісником, як аміно або гідрокси; і

R⁴ і R⁵ незалежно вибрані з водню, галогену, ціано, гідрокси, —C(=O)CH₃, (C₁—C₄)алкілу і (C₁—C₄)алкокси, причому алкільні фрагменти груп (C₁—C₄)алкілу, (C₁—C₄)алкокси і —C(=O)CH₃ можуть бути необов'язково заміщеними одними-трьома атомами фтору і можуть бути також необов'язково заміщеними таким замісником, як аміно або гідрокси; в якому проводять взаємодію сполуки формули 5:

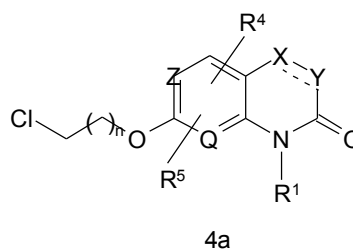


де Q, Z, X, Y, R¹, R⁴ і R⁵ такі, як визначені вище, і R¹³ являє собою Cl, F, Br, S(O)Me або SO₂Me, із сполукою формули PO(CH₂)_nCH₂OH в присутності основи і міжфазного каталізатора.

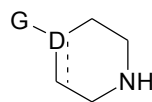
14. Спосіб за п. 13, де міжфазний каталізатор являє собою хлорид або бромід тетрабутиламонію.

15. Спосіб за п. 13, де R¹³ являє собою F.

16. Спосіб отримання сполуки за п. 1, де A з формули 1 являє собою -(CH₂)_mO- і m являє собою ціле число від 2 до 5, в якому проводять взаємодію сполуки формули 4a:



де Q, Z, -X---Y-, R¹, R⁴ і R⁵ такі, як визначені в п. 1, із сполукою наступної формули в присутності основи:



де G такий, як визначений в п. 1.

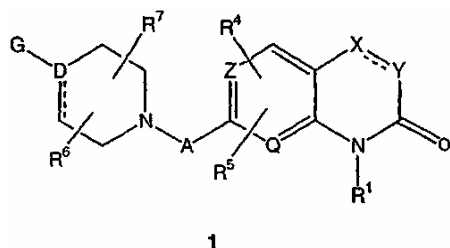
Даний винахід відноситься до [1,8]нафтиридин-2-онів і споріднених сполук, до способів отримання вказаних сполук, до фармацевтичних композицій, що містять їх, і до їх застосування для лікування шизофренії та інших захворювань центральної нервової системи (ЦНС).

[1,8]нафтиридин-2-они і споріднені сполуки за даним винаходом зв'язуються з допаміновими D₂ рецепторами. Деякі з них проявляють активність як часткові агоністи D₂ рецепторів, а інші проявляють активність як антагоністи вказаних рецепторів.

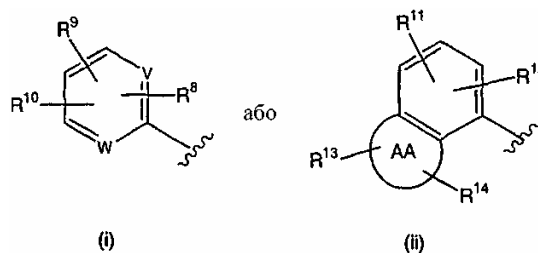
Інші гетероциклічні похідні, застосовні для лікування шизофренії, вказані в [патенті Сполучених Штатів №5350747, виданому 27 вересня 1994р., і в патенті Сполучених Штатів №6127357, виданому 3 жовтня 2000р.]. Вказані патенти в повному об'ємі включені в даний опис як посилання.

Іншими гетероциклічними похідними як антипсихотичні засоби є ті, які вказані в [РСТ патентній публікації WO 93/04684, опублікованій 18 березня 1993р., і в заявці на європейський патент EP 402644A, яка опублікована 19 грудня 1990р.]. Вказані заявки на патент в повному об'ємі включені в даний опис як посилання.

Даний винахід відноситься до сполук формули 1



де G являє собою



A являє собою -(CH₂)_mCH₂-, -(CH₂)_mO- або -(CH₂)_mNH-, де m являє собою ціле число від 2 до 5 і де один або два атоми вуглецю або азоту груп -(CH₂)_mCH₂-, -(CH₂)_mO- і -(CH₂)_mNH- можуть бути заміщені, необов'язково і незалежно, одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору і метилу, або двома замісниками, приєднаними до одного і того ж атома вуглецю з утворенням, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, спіроциклопропільного або спіроциклобутильного кільця;

D являє собою N, C або CH за умови, що коли D являє собою N, то кожен атом вуглецю, ковалентно приєднаний до D, приєднаний через одинарний зв'язок;

Z і Q незалежно являють собою N, C або CH при умові, що, принаймні, один з Z і Q являє собою N;

-X---Y- являє собою -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-NH-, -NH-CH₂-, -N=CH-, -CH=N-, -O-CH₂- або -CH₂-O-, причому -X---Y- може бути необов'язково заміщеним в будь-якому відповідному місці зв'язування одним-чотирма замісниками R², R^{2'}, R³ і R^{3'};

V і W незалежно являють собою N, C або CH; кільце AA являє собою насичене або ненасичене 5-, 6- або 7-членне карбоциклічне кільце, причому один, два або три вуглецевих атоми кільця AA, які не є спільними з бензольним кільцем

групи (ii), можуть бути заміщені, необов'язково і незалежно, атомом азоту, кисню або сірки;

R^1 являє собою водень, $-C(=O)CH_3$ або (C_1-C_3) алкіл;

R^2 , R^2 , R^3 і R^3 незалежно вибрані з водню, галогену, ціано, оксо, гідрокси, $-C(=O)CH_3$, (C_1-C_4) алкілу і (C_1-C_4) алкокси, причому алкільні фрагменти груп (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкокси і $-C(=O)CH_3$ можуть бути необов'язково заміщеними одним-трьома атомами фтору і можуть бути також необов'язково заміщеними таким замісником, як аміно або гідрокси;

R^4 і R^5 незалежно вибрані з водню, галогену, ціано, гідрокси, $-C(=O)CH_3$, (C_1-C_4) алкілу і (C_1-C_4) алкокси, причому алкільні фрагменти груп (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкокси і $-C(=O)CH_3$ можуть бути необов'язково заміщеними одним-трьома атомами фтору і можуть бути також необов'язково заміщеними таким замісником, як аміно або гідрокси;

R^6 і R^7 незалежно вибрані з водню і метилу;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} незалежно вибрані з водню, галогену, $-C(=O)CH_3$, (C_1-C_4) алкілу і (C_1-C_4) алкокси, арилу і арилокси, причому алкільні фрагменти груп (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкокси і $-C(=O)CH_3$ і арильні і арилоксифрагменти можуть бути необов'язково заміщеними одним-трьома атомами фтору і можуть бути також необов'язково заміщеними таким замісником, як аміно або гідрокси;

R^{13} і R^{14} незалежно вибрані з водню, галогену, ціано, оксо, гідрокси, $-C(=O)CH_3$, (C_1-C_4) алкілу і (C_1-C_4) алкокси, причому алкільні фрагменти груп (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкокси і $-C(=O)CH_3$ можуть бути необов'язково заміщеними одним-трьома атомами фтору і можуть бути також необов'язково заміщеними таким замісником, як аміно або гідрокси;

і фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

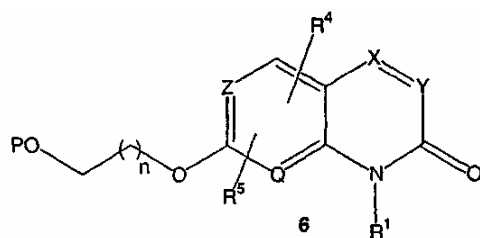
Сполуки формули 1 мають корисні фармацевтичні і лікувальні властивості.

Даний винахід відноситься також до способу лікування розладу або стану, вибраного з групи, що складається з окремих епізодичних або рекурентних основних депресивних розладів, дистимічних розладів, депресивного неврозу і невротичної депресії, меланхолійної депресії, включаючи анорексію, втрату ваги, безсоння, раннє ранкове пробудження або психомоторну загальмованість; атипової депресії (або реактивної депресії), включаючи підвищений апетит, гіперсомнію, психомоторну ажитацію або дратівливість, сезонний афективний розлад і педіатричну депресію; біполярних розладів або маніакальної депресії, наприклад, біполярного I розладу, біполярного II розладу і циклотимічний розлад; кондуктивного розладу; руйнівного порушення поведінки; порушення, що проявляється в дефіциті уваги і гіперактивності (ADHD); поведінкових порушень, пов'язаних із затримкою розумового розвитку, аутизмом і кондуктивним розладом; тривожних розладів, таких як панічний розлад з агорафобією або без, агорафо-

бія без анамнезу панічного розладу, конкретні фобії, наприклад, боязнь певної тварини, соціальний страх, соціальні фобії, obsесивно-компульсивний розлад, стресові розлади, включаючи посттравматичний стресовий розлад і гострий стресовий розлад, і розлади генералізованої тривоги; маргінальних розладів особистості; шизофренії та інших психотичних розладів, наприклад, розладів шизофренічної форми, шизоафективних розладів, мареvних розладів, коротких психотичних розладів, розділених психотичних розладів, психотичних розладів з маренням або галюцинаціями, психотичних епізодів страху, страху, пов'язаного з психозом, психотичних розладів настрою, таких як важкий класичний депресивний розлад; розладів настрою, пов'язаних з психотичними розладами, таких як гостра манія і депресія, пов'язана з біполярним розладом; порушень настрою, пов'язаних з шизофренією; делірію, деменції і амнестичних та інших когнітивних або нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Паркінсона (PD), хвороба Хантінгтона (HD), хвороба Альцгеймера, стареча деменція, деменція типу деменції Альцгеймера, розлади пам'яті, втрата виконавської функції, судинна деменція й інші деменції, наприклад, внаслідок ВІЛ-захворювання, травми голови, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, хвороби Піка, хвороби Крейтцфельда-Якоба або з великої кількості причин; розладів руху, таких як акінезії, дискінезії, включаючи сімейні пароксизмальні дискінезії, еластичності, хворобу Туретта, синдром Скотта, паралічі (PALSYS) і акінетично-ригідний синдром; екстрапірамідальних рухових порушень, таких рухові порушення, викликані лікуванням лікарськими засобами, наприклад, паркінсонізм, викликаний нейролептиками, нейролептичний злоякісний синдром, викликана нейролептиками гостра дистонія, викликана нейролептиками гостра акатизія, викликана нейролептиками пізня дискінезія і викликаний лікарським лікуванням постуральний тремор; залежність від хімічних речовин і звикання до них (наприклад, залежність від алкоголю, героїну, кокаїну, бензодіазепінів, нікотину або фенобарбіталу або звикання до них) і звичок поведінки, таких як звичка до азартної гри; і розладів зору, таких як глаукома і ішемічна ретинопатія у ссавця, включаючи людину, що містить введення ссавцеві, що потребує такого лікування, деякої кількості сполуки за п.1 або її фармацевтично прийнятної солі, яка ефективна в лікуванні вказаного розладу або стану.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичної композиції для лікування будь-якого розладу або стану, вказаного вище, що містить кількість сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі, ефективну в лікуванні вказаного розладу або стану, і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід відноситься також до способу отримання сполуки наведеної нижче формули 6. Сполука формули 6 є прийнятною для застосування як проміжна сполука в синтезі сполук формули 1:

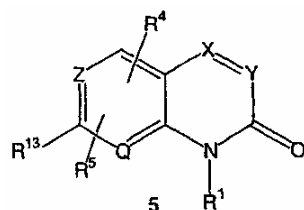


де
Р являє собою Н, бензил, п-метоксибензил,
трет-бутилдиметилсиліл або трет-
бутилдифенілсиліл;

п являє собою ціле число від 1 до 4;

Q, Z, -X--Y-, R¹, R⁴ і R⁵ такі ж, як визначені вище для формули 1.

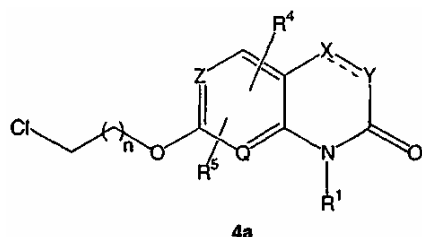
Спосіб отримання сполуки формули 6, що включає взаємодію сполуки формули 5:



де
Q, Z, X, Y, R¹, R⁴ і R⁵ - такі, як визначені вище в формулі 1; і

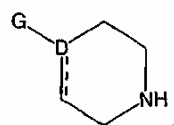
R¹³ являє собою Cl, F, Br, S(O)Me або SO₂Me, із сполукою формули: PO(CH₂)_nCH₂OH в присутності основи і міжфазного каталізатора.

Даний винахід відноситься також до способу отримання сполуки формули 1, де А являє собою -(CH₂)_mO- і m являє собою ціле число від 2 до 5, що включає взаємодію сполуки формули 4a:

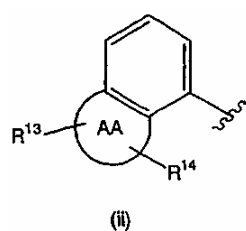


де Q, Z, -X--Y-, R¹, R⁴ і R⁵ - такі, як визначені в формулі 1, і n являє собою ціле число від 1 до 4,

із сполукою наступної формули в присутності основи:



де G такий, як визначений вище в формулі 1. G являє собою переважно структуру наступної формули:



де
AA являє собою 6-членне насичене або ненасичене кільце; і

R¹³ і R¹⁴ незалежно вибрані з водню, галогену, ціано, оксо, гідрокси, -C(=O)CH₃, (C₁-C₄)алкілу і (C₁-C₄)алкокси.

Термін «алкіл» при використанні в даному описі включає, якщо не вказано інакше, насичені одновалентні вуглеводневі радикали, що містять нерозгалужені, розгалужені або циклічні складові частини або їх комбінації. Приклади «алкільних» груп включають, але не обмежуються ними, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор- і трет-бутил, пентил, гексил, гептил, 3-етилбутил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборніл і тому подібне.

Термін «алкокси» при використанні в даному описі, означає, якщо не вказано інакше, «алкіл-О-», де «алкіл» такий, як визначений вище. Приклади «алкокси»-груп включають, але не обмежуються ними, метокси, етокси, пропокси, бутокси і пентокси.

Термін «арил» при використанні в даному описі відноситься, якщо не вказано інакше, до ароматичного 5- або 6-членного карбоциклічного кільця, де один атом вуглецю кільця ковалентно приєднаний до іншої частини сполуки.

Термін «арилокси» при використанні в даному описі відноситься до арилу, де один атом вуглецю ароматичного кільця ковалентно приєднаний до іншої частини сполуки через -O-, окси або (C₁-C₄) алкоксильного залишку.

Термін «один або декілька замісників» при використанні в даному описі відноситься до числа замісників від одного до максимального числа замісників, можливого на основі числа місць зв'язування, що є.

Термін «галоген» при використанні в даному описі включає, якщо не вказано інакше, фтор, хлор, бром і йод.

Терміни «лікування», «що лікує» при використанні в даному описі відносяться до лікування, полегшення, інгібування розвитку або попередження розладу або стану, до якого застосовується даний термін, або попередження одного або більше симптомів вказаного стану або розладу.

Сполуки формули 1 і фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук спільно називають в даному описі як «нові сполуки за даним винаходом» і «активні сполуки за даним винаходом».

Переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де G являє собою групу формули ii і кільце AA являє собою бензольне кільце.

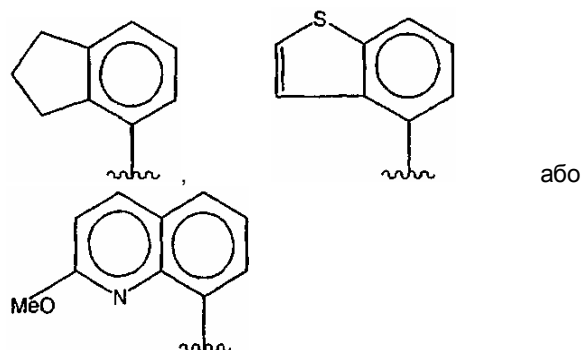
Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично

прийнятних солей, де ---X---Y--- являє собою $\text{---CH}_2\text{---NH---}$.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де G являє собою нафтил і R^{13} і R^{14} незалежно являють собою водень або фтор.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де, принаймні, один R^{13} або R^{14} являє собою фтор або метокси.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де G являє собою групу формули, вибраної з:



Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де G являє собою 2,3-дихлорфеніл.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де W і V являють собою C або CH.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де D являє собою N, Q являє собою N, Z являє собою CH, ---X---Y--- являє собою $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ або ---CH=CH--- і R^1 , R^4 і R^5 являють собою водень.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де W і V являють собою C або CH або де тільки один W або V являє собою N.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де і Q, і Z являють собою N.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де R^4 і R^5 являють собою водень.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де D являє собою N.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де A являє собою $\text{---(CH}_2\text{)}_4\text{O---}$.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де Q являє собою N і Z являє собою C або CH.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де Q являє собою N і Z являє собою N.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де ---X---Y--- являє собою $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ або ---CH=CH--- .

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де R^1 являє собою водень.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де Q являє собою C або CH і Z являє собою N.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де ---X---Y--- являє собою $\text{---O---CH}_2\text{---}$.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де ---X---Y--- являє собою $\text{---O---CH}_2\text{---}$.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де ---X---Y--- являє собою $\text{---CH}_2\text{---O---}$.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де A являє собою $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---CH}_2\text{---}$, де m являє собою 3 або 4.

Інші переважні варіанти даного винаходу відносяться до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де G являє собою групу формули (i) і W і V, обидва, являють собою N або W являє собою N, а V являє собою C або CH.

Одна група конкретних варіантів даного винаходу відноситься до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де всі атоми карбоциклічного кільця AA є атомами вуглецю. Дані варіанти включають наступні сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі. Способи синтезу кожної з вказаних сполук описані нижче в розділі прикладів.

- 7-{4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;
- 7-{4-[4-(2-Хлор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;
- 7-{4-[4-(3-Хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;
- 7-{4-[4-(2,3-Диметилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;
- 7-{4-[4-(2-Хлор-3-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;
- 7-{4-[4-(3-Хлор-2-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;
- 7-{4-[4-(2-Хлор-3-трифторметилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;
- 7-{4-[4-(2,3-Дихлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;
- 7-{4-[4-(2-Хлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;
- 7-{4-[4-(2-Хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;
- 7-{4-[4-(4-Біфеніл-2-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;
- 7-{4-[4-(2,5-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он;

[illegible]

7-[1,1-Диметил-4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(2-Хлор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(2,3-Дихлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(5,6,7,8-Тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-(4-Нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(2-Хлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(2-Хлор-4-фтор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(6-Метилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(6-Етилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(6-Циклопропілпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(4,6-Диметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3-фтор-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
3-Фтор-7-[4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[4-(4-Нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3-(2,2,2-трифторетил)-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,3-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,3-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2,4-діон;
7-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4-гідрокси-3,3-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
4,4-Диметил-7-[4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-(4-Нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-піrido[2,3-d]піримідин-2-он;
7-[4-(4-Індан-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-піrido[2,3-d]піримідин-2-он;
7-[4-[4-(5,6,7,8-Тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-піrido[2,3-d]піримідин-2-он;
7-[4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-піrido[2,3-d]піримідин-2-он;
8-[4-[4-(2-Оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-d]піримідин-7-ілокси)бутил]піперазин-1-іл]нафталін-2-карбонітрил;
7-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси]-3-метил-3,4-дигідро-1Н-піrido[2,3-d]піримідин-2-он;
3-Метил-7-[4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-піrido[2,3-d]піримідин-2-он;
7-[5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-4,4-диметил-1,4-дигідропіrido[2,3-d][1,3]оксазин-2-он;
6-[5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-4Н-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-3-он;
6-[5-[4-(5,6,7,8-Тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пентил]-4Н-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-3-он;
6-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси]-4Н-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-3-он;
6-[4-(4-Індан-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4Н-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-3-он;
6-[4-(4-Нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4Н-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-3-он;
6-[4-[4-(6-Метоксипіридин-2-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4Н-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-3-он;
6-[4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4Н-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-3-он;
6-[4-[4-(5,6,7,8-Тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4Н-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-3-он;
2-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он;
2-[4-[4-(2-Ізопропoxисфеніл)піперазин-1-іл]бутокси]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он;
2-[4-(4-Індан-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он;
2-[4-(4-Нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он;
6-Фтор-4-метил-2-[4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он;
2-[4-[4-(6-Ізопропілпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он;
2-[4-[4-(6-Етилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он;
2-[4-(4-Індан-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он;
4-Метил-2-[4-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он;
2-[4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он;

2-{4-[4-(7-Метоксинафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-4-метил-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 4-Метил-2-{4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл}бутоксид-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-{4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-4,8-диметил-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-{4-[4-(7-Метоксинафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-4,8-диметил-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 7-{5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(5,6,7,8-Тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-{4-(4-Нафталін-1-іл)піперазин-1-іл}бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-{4-(4-Індан-4-іл)піперазин-1-іл}бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 8-Бром-7-{4-[4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 8-Бром-7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 8-Хлор-7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 8-Хлор-7-{4-[4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-{4-(4-Нафталін-1-іл)піперазин-1-іл}бутоксид}-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-[1,6]нафтиридин-8-карбоновійкислотиметилівийєфір;
 8-Метил-7-{4-[4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(5,6,7,8-Тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-{4-(4-Індан-4-іл)піперазин-1-іл}бутоксид}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-{4-(4-Нафталін-1-іл)піперазин-1-іл}бутоксид}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутиламін}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он і
 7-{5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-4,4-диметил-1,4-дигідропіридо[4,3-д][1,3]оксазин-2-он.

Ця ж сама група конкретних варіантів додатково включає наступні сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі:

7-{4-[4-(7-Триформетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-Триформетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-(2-Гідроксіетокси)нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-{4-[4-(7-(2-Метоксіетокси)нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-(2-Аміноетокси)нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-(2-Диметиламіноетокси)нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-(2-Гідроксіетокси)нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-(2-Метоксіетокси)нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-(2-Аміноетокси)нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-(2-Диметиламіноетокси)нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2-Хлор-3-етилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7,8-Дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7,8-Дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(6,8-Дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(6,8-Дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(5,7-Дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(5,7-Дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(8-Триформетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(8-Триформетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,2-Диметиліндан-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,2-Диметиліндан-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,2-Дифтор-3-оксоіндан-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,2-Дифтор-3-оксоіндан-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,2-Диметил-3-оксоіндан-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,2-Диметил-3-оксоіндан-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-5-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-5-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(8-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-5-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-{4-[4-(8-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-5-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 6-Фтор-7-{4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 6-Фтор-7-{4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 6-Фтор-7-{4-[4-(8-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 6-Фтор-7-{4-[4-(8-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 2-{4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он;
 2-{4-[4-(8-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-8Н-гаридо[2,3-d]піримідин-7-он;
 2-{4-[4-(7-Метоксинафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он;
 2-{4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-5,8-дигідро-6Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он;
 2-{4-[4-(8-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-5,8-дигідро-6Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он;
 2-{4-[4-(8-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он;
 2-{4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он;
 2-{4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-4-метил-5,8-дигідро-6Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он;
 2-{4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-6-фтор-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он;
 6-Фтор-2-{4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он;
 6-Фтор-2-{4-[4-(8-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он;
 4,4-Диметил-7-{4-[4-ілпіперазин-1-іл]бутокси}-1,4-дигідропіридо[2,3-d][1,3]оксазин-2-он;
 6-[4-(4-Нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-4Н-піридо[2,3-b]піразин-3-он;
 6-[4-(4-Нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1,4-дигідро-2Н-піридо[2,3-b]піразин-3-он;
 7-{3-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пропоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{3-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пропоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он і
 7-[5-(4-Нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)пентилокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он.

Інша група конкретних варіантів даного винаходу відноситься до сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей, де, принаймні, один з атомів вуглецю карбоциклічного кільця АА, які не є спільними з бензольним кільцем групи (ii), заміщений незалежно атомом азоту, кисню або сірки. Дані варіанти включають наступні сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі. Способи синтезу кожної з вказаних сполук описані в наведених нижче прикладах.

7-{4-[4-(2-Оксо-2,3-дигідробензооксазол-7-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,3-Дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,2-Диметил-2,3-Дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Хроман-8-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,2-Диметил-2Н-хромен-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,2-Диметилхроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(Спіро[хромен-2,1'-циклопентан]-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(3,4-Дигідроспіро[хромен-2,1'-циклопентан]-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2-Метил-2Н-хромен-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2-Метилхроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,3-Дигідробензофуран-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(1,3-Дигідроізобензофуран-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Хроман-5-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Ізохроман-5-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Ізохроман-8-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[b][1,4]діоксепін-6-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,2,3,3-Тетрафтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(4-Оксохроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(3,3-Диметил-4-оксохроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(3,3-Диметилхроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Бензофуран-7-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(1Н-Індол-7-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(1Н-Індол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(1-Метил-1Н-індол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Бензо[b]тіофен-4-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Бензо[1,2,5]оксадіазол-4-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-4-[4-(2,2-Диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-(4-Хроман-5-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(2,3-Дигідробензофуран-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(1,3-Дигідроізобензофуран-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(4-Оксохроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(3,3-Диметил-4-оксохроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(3,3-Диметилхроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-(4-Ізохроман-5-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-(4-Ізохроман-8-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[б][1,4]діоксепін-6-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-(4-Хінолін-8-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-(4-Хінолін-5-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-(4-Хіноксалін-5-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(1Н-Індол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-(4-Бензо[б]тіофен-4-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-(4-Бензофуран-7-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(1-Ацетил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(1-Метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(1-Етил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(2-Метоксихінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(2-Етоксихінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(2-Диметиламінохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(2-Метиламінохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(3-Фторхінолін-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(3-Фторхінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
7-4-[4-(2-Оксо-1,2-дигідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-{4-[4-(2-Оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-{4-[4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Бензо[1,2,5]оксадіазол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-(2-Трифторметил-3Н-бензоімідазол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 4,4-Диметил-7-[4-(4-хінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 4,4-Диметил-7-{4-[4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 4,4-Диметил-7-{4-[4-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Бензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Хроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 6-Фтор-7-[4-(4-хінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 6-Фтор-7-[4-(4-ізохінолін-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Хроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-1Н-піридо[2,3-д]піримідин-2-он;
 7-[4-(4-Хроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-піридо[2,3-д]піримідин-2-он;
 7-[4-(4-(2,3-Дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-піридо[2,3-д]піримідин-2-он;
 7-[4-(4-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-6-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-піридо[2,3-д]піримідин-2-он;
 6-[4-(4-(2-Метилхінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он;
 6-[4-(4-Хінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он;
 6-[4-(4-(2-Оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он;
 6-[4-(4-Хроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он;
 6-[4-(4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он;
 2-[4-(4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-[4-(4-Хроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-[4-(4-Хінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-[4-(4-(2,3-Дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;

2-[4-[4-(3,4-Дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-6-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-[4-[4-(2,2-Диметилхроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-[4-[4-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-[4-[4-(2,2-Диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-[4-[4-(2-Метилхінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-[4-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-4-метил-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-[4-[4-(2,3-Дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-4-метил-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-[4-(4-Бензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-4-метил-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 2-[4-(4-Хроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-4-метил-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 4-Метил-2-[4-[4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 4-Метил-2-[4-(4-хінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он;
 7-[4-(4-Хроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-(2,3-Дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(2,2,3,3-Тетрафтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Хроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 Ця ж сама група конкретних варіантів додатково включає наступні сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі:
 7-(4-[4-(2-(2-Гідроксіетокси)хінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-(4-[4-(2-(2-Метоксіетокси)хінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-(4-[4-(2-(2-Аміноетокси)хінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;

7-[4-(4-Індан-4-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(6,7-Дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(6,7-Дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 4-Метил-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 4,4-Диметил-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 5-Метил-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси]-5-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 6-Фтор-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Бензо[б]тіофен-4-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-піrido[2,3-d]піримідин-2-он;
 3-Метил-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-піrido[2,3-d]піримідин-2-он;
 7-[4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-піrido[2,3-d]піримідин-2-он;
 7-[4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он;
 2-[4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-оні
 6-[4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4Н-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-3-он.
 Наступні сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі є особливо переважними варіантами сполуки формули 1:
 7-[4-(4-Нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-(4-Нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(8-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(8-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(2-Метоксифенолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он;
 7-[4-[4-(2-Метоксифенолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он і
 2-[4-[4-(7-Фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он.

Сполуки формули 1 можуть містити хіральні центри і, отже, можуть існувати в різних енантіомерних і діастереомерних формах. Даний винахід відноситься до всіх оптичних ізомерів і всіх стереоізомерів сполук формули 1, як у вигляді рацемічних сумішей, так і у вигляді окремих енантіомерів і діастереоізомерів вказаних сполук, і їх сумішей і

до всіх фармацевтичних композицій, що містять їх, і вказаних вище способів лікування з їх застосуванням. Окремі ізомери можуть бути отримані відомими методами, такими як оптичне розділення, дробова кристалізація, оптично селективна реакція або хроматографічне розділення при отриманні кінцевого продукту або його проміжного продукту. Окремі енантіомери сполук формули 1 можуть мати переваги в порівнянні з рацемічними сумішами вказаних сполук в лікуванні різних розладів або станів.

Оскільки сполуки формули 1 є основними сполуками, всі вони здатні утворювати різні солі з різними неорганічними і органічними кислотами. Хоч такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення в організм тварин, але на практиці часто буває бажаним виділяти основну сполуку з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі і потім просто перетворювати у вільну основну сполуку обробкою лужним реагентом, після чого вільну основу перетворювати в фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль. Кислотно-адитивні солі основних сполук за даним винаходом легко отримують обробкою основної сполуки по суті еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти у водному розчиннику або у відповідному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. Ретельним випарюванням розчинника легко отримують необхідну тверду сіль. Кислоти, що використовуються для отримання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей вказаних вище основних сполук за даним винаходом, є кислотами, які утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто солі, що містять фармацевтично прийнятні аніони, такі як гідрохлорид, гідробромід, гідрододид, нітрат, сульфат або бісульфат, фосфат або кислий фосфат, ацетат, лактат, цитрат або кислий цитрат, тартрат або бітартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахароз, бензоат, метансульфонат, етансульфонат, бензол сульфонат, п-толуолсульфонат і памоат (тобто 1,1'-метиленбіс(2-гідрокси-3-нафтоат)).

Даний винахід охоплює також ізотопічно мічені сполуки, які однакові із сполуками формули 1, за винятком того, що один або більше атомів заміщені атомом, що має атомну масу або масове число, які відрізняються від атомної маси або масового числа, що звичайно існують в природі. Приклади ізоотопів, які можуть бути введені в коло сполук за даним винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Сполуки за даним винаходом, їх проліки і фармацевтично прийнятні солі даних сполук або даних проліків, які містять вказані ізотопи і/або ізотопи інших атомів, знаходяться в об'ємі даного винаходу. Деякі ізотопічно мічені сполуки за даним винаходом, наприклад, ті, в які введені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H і ^{14}C , застосовні в аналізах розподілу лікарських засобів і/або тканини субстрату. Ізотопи тритовий, тобто ^3H , і вуглець-14, тобто ^{14}C , особливо переважні через легкість їх отримання і детектованості. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може дати деякі терапевтичні

переваги, що отримуються внаслідок більшої метаболічної стійкості, наприклад, підвищений напівперіод існування *in vivo* або знижені необхідні дози, і, отже, може бути переважним в деяких обставинах. Ізотопічно мічені сполуки формули 1 і їх проліки звичайно можуть бути отримані за допомогою методик, розкритих на схемах і/або в прикладах, описаних нижче, із заміною ізотопічно неміченого реагенту легко доступним ізотопічно міченим реагентом.

В одному конкретному варіанті способу лікування розладу, що пропонується відповідно до даного винаходу, або стану, вибраного (розладу або стану) з основної депресії, епізодичної депресії, рекурентної депресії, дитячої депресії, викликаного зловживанням речовинами, післяпологової депресії, дистимії, циклотимії і біполярного розладу.

Інший більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому розлад або стан, що підлягає лікуванню, вибирають з шизофренії, шизоафективного розладу, маревого розладу, психотичного розладу, викликаного речовиною, короткого психотичного розладу, індукованого психотичного розладу, психотичного розладу, зумовленого загальним станом здоров'я, і шизофреноподібний розлад.

Інший більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому розлад або стан, що підлягає лікуванню, вибирають з аутизму, аутичного розладу, ускладнень з мовою, таких як заїкання, і розлади, що проявляються в дефіциті уваги і гіперактивності.

Інший більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому розлад або стан, що підлягає лікуванню, вибирають з розладу генералізованої тривоги, панічного розладу, обсесивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу і фобій, включаючи соціальну фобію, агорафобію і конкретні фобії.

Інший більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому розлад або стан, що підлягає лікуванню, вибирають з акінезії, дискінезії, включаючи сімейні пароксизмальні дискінезії, еластичності, хворобу Туретта, синдром Скотта, паралічі (PALSYS) і акінетично-ригідний синдром; і екстрапірамідальних рухових розладів, таких як розлади руху, викликані лікуванням лікарськими засобами, наприклад, паркінсонізм, викликаний нейролептиками, нейролептичний зловласний синдром, викликана нейролептиками гостра дистонія, викликана нейролептиками гостра акатизія, викликана нейролептиками пізня дискінезія і викликаний лікарським лікуванням постуральний тремор.

Інший більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому розлад або стан, що підлягає лікуванню, вибирають з делірію, деменції і амнестичних та інших когнітивних або нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Паркінсона (PD), хвороба Хантінгтона (HD), хвороба Альцгеймера, стареча деменція, деменція типу деменції Альцгеймера, розладу пам'яті, судинна деменція та інших деменцій, наприклад, внаслідок ВІЛ-захворювання, тра-

вми голови, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, хвороби Піка, хвороби Крейтцфельда-Якоба або з великої кількості причин.

Інший більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому сполуку формули 1 вводять людині для лікування будь-яких двох або більше супутніх розладів або станів, вибраних з розладів і станів, вказаних в будь-якому з описаних вище способів.

Для лікування депресії, тривоги, шизофренії або інших розладів і станів, вказаних вище в описах способів і фармацевтичних композицій за даним винаходом, нові сполуки за даним винаходом можуть бути використані в комбінації з одним або декількома іншими антидепресантами або протитривожними засобами. Приклади класів антидепресантів, які можуть бути використані в комбінації з активними сполуками за даним винаходом, включають інгібітори зворотного захоплення норепінефрину, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), антагоністи NK-1 рецепторів, інгібітори моноаміноксидази (MAOI), зворотні інгібітори моноаміноксидази (RIMA), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (SNRI), антагоністи кортикотропінзвільняючого фактора (CRF), антагоністи α -адренорецепторів і атипичні антидепресанти. Відповідні інгібітори зворотного захоплення норепінефрину включають трицикли третинних амінів і трицикли вторинних амінів. Відповідні трицикли третинних амінів і трицикли вторинних амінів включають амітриптилін, кломіпрамін, доксерін, іміпрамін, триміпрамін, дотіепін, бутрипілін, іпріндол, лофепрамін, нортриптилін, протриптилін, амоксапін, дезипрамін і мапротилін. Відповідні селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну включають флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін. Приклади інгібіторів моноаміноксидази включають ізокарбоксамід, фенелзин і транілциклопрамін. Відповідні зворотні інгібітори моноаміноксидази включають моклобемід. Відповідні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну для застосування в даному винаході включають венлафаксин. Відповідні антагоністи CRF включають сполуки, описані в [заявках на міжнародний патент №№ WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 і WO 94/13677]. Відповідні атипичні антидепресанти включають бупропіон, літій, нефазодон, тразодон і вілоксазин. Відповідні антагоністи NK-1 рецептора включають ті, які описані в [публікації міжнародного патенту WO 01/771100].

Відповідні класи протитривожних засобів, які можуть бути використані в комбінації з активними сполуками за даним винаходом, включають бензодіазепіни і агоністи або антагоністи серотоніну 1A (5-HT_{1A}), зокрема, неповні агоністи 5-HT_{1A}, і антагоністи кортикотропінзвільняючого фактора (CRF). Відповідні бензодіазепіни включають алпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, хлоразепам, діазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам і празепам. Відповідні агоністи або антагоністи рецептора 5-HT_{1A} включають буспірон, флезиноксан, геліпон і іпсапірон.

Даний винахід відноситься також до способу лікування розладу або стану, вибраного з групи,

що складається з окремих епізодичних або рекурентних основних депресивних розладів, дистимічних розладів, депресивного неврозу і невротичної депресії, меланхолійної депресії, включаючи анорексію, втрату ваги, безсоння, раннє ранкове пробудження або психомоторну загальмованість; атипічної депресії (або реактивної депресії, включаючи підвищений апетит, гіперсомнію, психомоторну ажитацію або дратівливість, сезонний афективний розлад і педіатричну депресію; біполярних розладів або маніакальної депресії, наприклад, біполярного I розладу, біполярного II розладу і циклотимічний розлад; кондуктивного розладу; руйнівного розладу поведінки; розладу, що проявляється в дефіциті уваги і гіперактивності (ADHD); поведінкових порушень, пов'язаних із затримкою розумового розвитку, аутизмом і кондуктивним розладом; тривожних розладів, таких як панічний розлад з агорафобією або без, агорафобія без анамнезу панічного розладу, конкретні фобії, наприклад, боязнь певної тварини, соціальний страх, соціальні фобії, obsесивно-компульсивний розлад, стресові розлади, включаючи посттравматичний стресовий розлад і гострий стресовий розлад, і розлади генералізованої тривоги; маргінальних розладів особистості; шизофренії і інших психотичних розладів, наприклад, розладів шизофренічної форми, шизоафективних розладів, маревних розладів, коротких психотичних розладів, розділених психотичних розладів, психотичних розладів з маренням або галюцинаціями, психотичних епізодів страху, страху, пов'язаного з психозом, психотичних розладів настрою, таких як важкий класичний депресивний розлад; розладів настрою, пов'язаних з психотичними розладами, таких як гостра манія і депресія, пов'язана з біполярним розладом; розладів настрою, пов'язаних з шизофренією; делірію, деменції і амнестичних та інших когнітивних або нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Паркінсона (PD), хвороба Хантінгтона (HD), хвороба Альцгеймера, стареча деменція, деменція типу деменції Альцгеймера, розлади пам'яті, втрата виконавської функції, судинна деменція і інші деменції, наприклад, внаслідок ВІЛ-захворювання, травми голови, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, хвороби Піка, хвороби Крейтцфельда-Якоба або з великої кількості причин; рухових розладів, таких як акінезії, дискінезії, включаючи сімейні пароксизмальні дискінезії, еластичності, хворобу Туретта, синдром Скотта, паралічі (PALSYS) і акінетично-ригідний синдром; екстрапірамідальних розладів руху, таких як розлади руху, викликані лікуванням лікарськими засобами, наприклад, паркінсонізм, викликаний нейролептиками, нейролептичний злоякісний синдром, викликана нейролептиками гостра дистонія, викликана нейролептиками пізня дискінезія і викликаний лікарським лікуванням постуральний тремор; залежність від хімічних речовин і звикання до них (наприклад, залежність від алкоголю, героїну, кокаїну, бензодіазепінів, нікотину або фенотербіталу або звикання до них) і звичок поведінки, таких як звичка до азартної гри; і розладів зору, таких як глаукома і ішемічна ретинопатія у ссавця, що потребує такого

лікування, включаючи людину, що включає введення вказаному ссавцеві

(а) сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі;

(b) іншої фармацевтично активної сполуки, яка є антидепресантом або заспокійливим засобом, або її фармацевтично прийнятної солі;

причому активні сполуки (а) і (b) присутні в кількостях, ефективних в лікуванні даного розладу або стану.

Більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому розлад або стан, що підлягає лікуванню, вибирають з глибокої депресії, епізодичної депресії, рекурентної депресії, дитячої депресії, викликаной зловживанням речовинами, післяпологової депресії, дистимії, циклотимії і біполярного розладу.

Інший більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому розлад або стан, що підлягає лікуванню, вибирають з шизофренії, шизоафективного розладу, маревного розладу, психотичного розладу, викликаного речовиною, короткого психотичного розладу, розділеного психотичного розладу, психотичного розладу, зумовленого загальним станом здоров'я, і розладу шизофренічної форми.

Інший більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому розлад або стан, що підлягає лікуванню, вибирають з аутизму, всеохоплюючого розладу розвитку, ускладнень з мовою, таких як заїкання, і розладу, що проявляється в дефіциті уваги і гіперактивності (ADHD).

Інший більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому розлад або стан, що підлягає лікуванню, вибирають з розладу генералізованої тривоги, панічного розладу, obsесивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу і фобій, включаючи соціальну фобію, агорафобію і конкретні фобії.

Інший більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому розлад або стан, що підлягає лікуванню, вибирають з акінезій, дискінезій, включаючи сімейні пароксизмальні дискінезії, спастичності, хворобу Туретта, синдром Скотта, паралічі (PALSYS) і акінетично-ригідний синдром; і екстрапірамідальних рухових розладів, таких як рухові розлади, викликані лікуванням лікарськими засобами, наприклад, паркінсонізм, викликаний нейролептиками, нейролептичний злоякісний синдром, викликана нейролептиками гостра дистонія, викликана нейролептиками пізня дискінезія і викликаний лікарським лікуванням постуральний тремор.

Інший більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому розлад або стан, що підлягає лікуванню, вибирають з делірію, деменції і амнестичних і інших когнітивних або нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Паркінсона (PD), хвороба Хантінгтона (HD), хвороба Альцгеймера, стареча деменція, деменція типу деменції Альцгеймера, розлади пам'яті, втрата виконавської функції, судинна деменція й інші деменції, наприклад, вна-

слідок ВІЛ-захворювання, травми голови, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, хвороби Піка, хвороби Крейтцфельда-Якоба або з великої кількості причин.

Інший більш конкретний варіант даного винаходу відноситься до вказаного вище способу, в якому сполуку формули 1 і додатково антидепресант або протитривожний засіб вводять людині для лікування будь-яких двох або більше супутніх розладів або станів, вибраних з розладів і станів, вказаних в будь-якому з описаних вище способів.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичної композиції для лікування розладу або стану, вибраного з окремих епізодичних або рекурентних глибоких депресивних розладів, дистимічних розладів, депресивного неврозу і невротичної депресії, меланхолійної депресії, включаючи анорексію, втрату ваги, безсоння, раннє ранкове пробудження або психомоторну загальмованість; атипичної депресії (або реактивної депресії, включаючи підвищений апетит, гіперсомнію, психомоторну ажитацію або дратівливість, сезонний афективний розлад і педіатричну депресію; біполярних розладів або маніакальної депресії, наприклад, біполярного I розладу, біполярного II розладу і циклотимічний розлад; кондуктивного розладу; руйнівного розладу поведінки; розладу, що проявляється в дефіциті уваги і гіперактивності (ADHD); поведінкових порушень, пов'язаних із затримкою розумового розвитку, аутизмом і кондуктивним розладом; тривожних розладів, таких як панічний розлад з агорафобією або без, агорафобія без анамнезу панічного розладу, конкретні фобії, наприклад, боязнь певної тварини, соціальний страх, соціальні фобії, обсесивно-компульсивний розлад, стресові розлади, включаючи посттравматичний стресовий розлад і гострий стресовий розлад, і розлади генералізованої тривоги; маргінальних розладів особистості; шизофренії і інших психотичних розладів, наприклад, розладів шизофренічної форми, шизоафективних розладів, маревних розладів, коротких психотичних розладів, розділених психотичних розладів, психотичних розладів з маренням або галюцинаціями, психотичних епізодів страху, страху, пов'язаного з психозом, психотичних розладів настрою, таких як важкий класичний депресивний розлад; розладів настрою, пов'язаних з психотичними розладами, таких як гостра манія і депресія, пов'язана з біполярним розладом; розладів настрою, пов'язаних з шизофренією; делірію, деменції і амнестичних і інших когнітивних або нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Паркінсона (PD), хвороба Хантінгтона (HD), хвороба Альцгеймера, стареча деменція, деменція типу деменції Альцгеймера, розлади пам'яті, втрата виконавської функції, судинна деменція і інші деменції, наприклад, внаслідок ВІЛ-захворювання, травми голови, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, хвороби Піка, хвороби Крейтцфельда-Якоба або з великої кількості причин; рухових розладів, таких як акінезія, дискінезія, включаючи сімейні пароксизмальні дискінезія, еластичності, хворобу Туретта, синдром Скотта, паралічі (PALSYS) і акінетично-ригідний синдром; екстрапірамідальних рухових розладів, таких як розлади руху, викликані лікуванням лікарськими засобами,

наприклад, паркінсонізм, викликаний нейролептиками, нейролептичний злоякісний синдром, викликана нейролептиками гостра дистонія, викликана нейролептиками гостра акатизія, викликана нейролептиками пізня дискінезія і викликаний лікарським лікуванням постуральний тремор; залежність від хімічних речовин і звикання до них (наприклад, залежність від алкоголю, героїну, кокаїну, бензодіазепінів, нікотину або фенобарбітолу або звикання до них) і звичок поведінки, таких як звичка до азартної гри; і розладів зору, таких як глаукома і ішемічна ретинопатія у сваву, що потребує такого лікування, включаючи людину, що містить

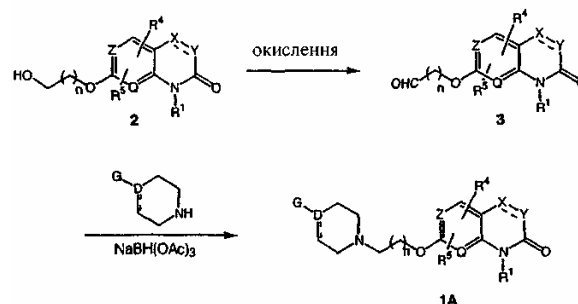
(a) сполуку за п.1 або її фармацевтично прийнятну сіль;

(b) іншу фармацевтично активну сполуку, яка є антидепресантом або заспокійливим засобом, або її фармацевтично прийнятну сіль і

(c) фармацевтично прийнятний носій; причому активні сполуки (a) і (b) присутні в кількостях, ефективних в лікуванні даного розладу або стану.

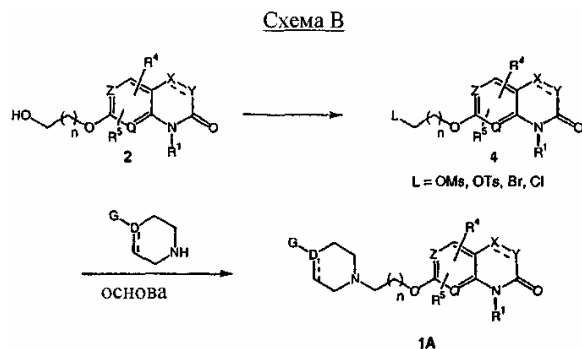
Активні сполуки за даним винаходом можуть бути отримані так, як описано нижче. Якщо не вказано інакше, на схемах реакцій і в описі, що слідує далі, A, Z, D, W, Q кільце AA, G, X, Y, R¹-R¹⁴, формула 1, пунктирна лінія, що з'єднує X і Y, і групи формул (i) і (ii) - такі, як визначені вище.

Схема А

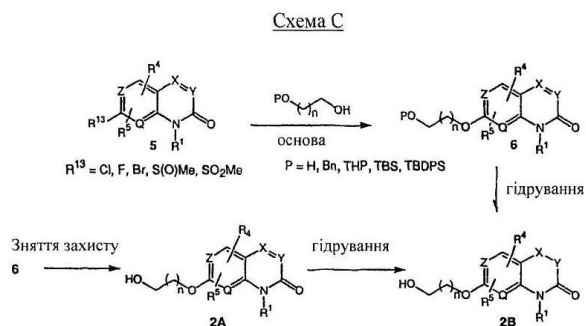


На схемі А показаний спосіб отримання сполук формули 1, де А являє собою $(\text{CH}_2)_m\text{O}$ -, необов'язково заміщений, як показано вище у визначенні формули 1 (також званих як сполуки формули 1А). Даний спосіб включає окислення сполуки формули 2 періодинамом Десса-Мартина або іншим відповідним окислювачем, таким як IBX (ойодоксибензойна кислота), оксалілхлорид в диметилсульфоксиді (ДМСО) (окислення за Сверном (Swern)) або PCC (хлорхромат піридинію), з отриманням відповідного альдегіду формули 3. Дана реакція може бути здійснена в дихлорметані (CH_2Cl_2), тетрагідрофурані (ТГФ), диметилсульфоксиді (ДМСО) або комбінації двох або більше вказаних розчинників. Відновне амінування G-заміщеного піперидину або піперазину, як показано на схемі А, з використанням методик, добре відомих фахівцям в даній галузі техніки, із сполукою формули 3 дає відповідну сполуку формули 1А. Відновне амінування може бути здійснене, наприклад, з використанням методів каталітичного гідрювання або з використанням гідридного відновника, такого як триацетоксиборогідрид натрію або

ціанборогідрид натрію. Розчинником для даної реакції може служити 1,2-дихлоретан, тетрагідрофуран, ацетонітрил, диметилформамід або комбінація двох або більше вказаних розчинників з не обов'язковим додаванням 1-10 еквівалентів оцтової кислоти. При використанні гідрохлориду або гідробромиду піперазину або піперидину (солі) звичайно додають основу, таку як триетиламін.



Альтернативно сполуки формули 1A можуть бути отримані відповідно до схеми В. Гідроксигрупу сполуки формули 2, використовуючи традиційні методи, перетворюють у відхідну групу (L) з отриманням відповідної сполуки формули 4, де L являє собою мезилат (OMs), тозилат (OTs) або галоген, такий, як бром, йод або хлор. Переважно L являє собою хлор. Отриману сполуку формули 4 потім піддають взаємодії з G-заміщеним піперазином або піперидином, як показано на схемі В, з отриманням необхідної сполуки формули 1A. Дану реакцію переважно проводять в присутності основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, триетиламін або діізопропілетиламін. Розчинником, що використовується, може бути ацетонітрил, вода, тетрагідрофуран, діоксан, ацетон, метилізобутилкетон, бензол або толуол або комбінація двох або більше вказаних розчинників. Як каталізатор в реакції можуть бути використані неорганічні солі, такі як йодид натрію або калію. Температура реакції може змінюватися в межах від приблизно температури навколишнього середовища до приблизно температури кипіння розчинника, що використовується при нагріванні із зворотним холодильником. Реакція може бути також проведена при мікрохвильовому випромінюванні.



На схемі С показаний спосіб отримання сполук формули 2A (де X зв'язаний з Y подвійним зв'язком) і 2B (де X зв'язаний з Y одинарним зв'язком). Додавання 2-20 еквівалентів діолу формули

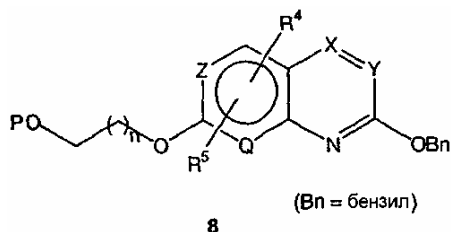
$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, де n являє собою ціле число від 1 до 4, або 1-4 еквіваленти відповідним чином монозахищеного діолу формули $\text{POCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, де n являє собою ціле число від 1 до 4 і Р являє собою тетрагідропіраніл (THP), бензил (Bn), метоксibenзил, трет-бутилдиметилсиліл (TBS) або трет-бутилдифенілсиліл (TBDPS), до сполуки формули 5, де R^{13} являє собою хлор, фтор, бром, S(O)CH_3 або SO_2CH_3 , дає відповідну сполуку формули 6 (або 2A, коли використовують як реагент незахищений діол). Найбільш переважно R^{13} являє собою фтор. Реакцію проводять в присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, трет-бутоксид натрію, гідрид натрію, гідрид калію, діізопропіламід літію, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід калію або біс(триметилсиліл)амід натрію. Відповідні розчинники для даної реакції включають тетрагідрофуран (ТГФ), діоксан, диметиловий ефір етиленгліколю, диметилформамід (ДМФА), N-метилпіролідіон (NMP) або диметилсульфоксид (ДМСО) або комбінацію двох або більше вказаних розчинників. Температура реакції може змінюватися в межах від приблизно температури навколишнього середовища до приблизно температури кипіння розчинника, що використовується при нагріванні із зворотним холодильником.

Взаємодія сполуки формули 5 з 2-20 еквівалентами діолу формули $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, де n являє собою ціле число від 1 до 4, або 1-4 еквівалентами монозахищеного діолу формули $\text{POCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ з отриманням сполуки формули 6, як описано вище, переважно здійснюють в присутності каталітичної кількості міжфазного каталізатора, такого як хлорид або бромід тетрабутиламонію. Застосування міжфазного каталізатора збільшує швидкість зв'язування і дозволяє здійснювати реакцію при більш низькій температурі, ніж було б можливе без каталізатора. Застосування міжфазного каталізатора також значно зменшує утворення димерних побічних продуктів.

З сполук формули 6, де Р являє собою тетрагідропіраніл (THP), може бути знятий захист традиційним способом, таким як обробка PPTS (п-толуолсульфонат піридинію), або п-толуолсульфоновою кислотою в етанолі, з отриманням відповідних сполук формули 2A. З сполук формули 6, де Р являє собою трет-бутилдиметилсиліл або трет-бутилдифенілсиліл, може бути знятий захист традиційним способом, таким як обробка тетрабутиламонійфторидом в тетрагідрофурані, з отриманням сполук формули 2A.

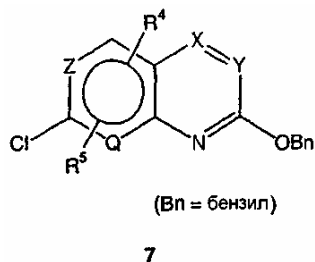
Сполуки формули 2A або сполуки формули 6, де Р являє собою Н або бензил, можуть бути відновлені методами каталітичного гідрювання з отриманням відповідних сполук формули 2B. Наприклад, гідрювання може бути проведене з використанням 5-20% паладію на активованому вугіллі в розчиннику, такому як метанол, етанол, тетрагідрофуран, оцтова кислота, диметилформамід або комбінація двох або більше вказаних розчинників, протягом періоду від приблизно 5 годин до приблизно 48 годин, переважно приблизно 24 години, при тиску водню від приблизно 1 до приблизно 5 атмосфер, переважно приблизно 1 атмосфера.

Альтернативно сполуки формули 2В можуть бути отримані гідруванням з використанням способів, добре відомих фахівцям в даній галузі техніки, таких як описані вище, сполук формули 8, показаних нижче:



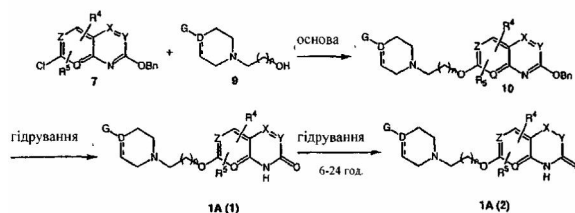
які ідентичні сполукам формули 6, де Р являє собою бензил, але в яких замісник оксо замінений на бензилокси.

Відповідно до іншого варіанта сполуки формули 2В можуть бути отримані спочатку зняттям захисту і потім гідруванням відповідних сполук формули 8 способами, добре відомими фахівцям в даній галузі техніки, такими, як описані вище. Сполуки формули 8 можуть бути отримані способом, аналогічним способу, який використовують для отримання сполук формули 6 на схемі С, але в якому реагент формули 5 замінений на сполуку формули 7, показану нижче.



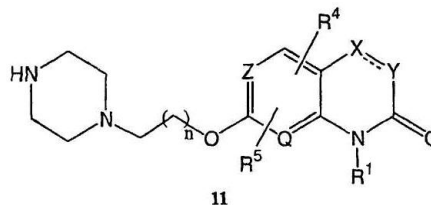
Сполуки формули 7 можуть бути отримані здійсненням взаємодії відповідних сполук формули 5А, де R¹³ являє собою хлор, з бензилбромідом і карбонатом срібла в толуолі, що кипить із зворотним холодильником. В альтернативному варіанті сполуки формули 7, де Z являє собою CR⁵, можуть бути отримані здійсненням взаємодії 2,7-дихлор-[1,8]нафтиридину з одним еквівалентом бензилового спирту в присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, трет-бутоксид натрію, гідрид натрію, гідрид калію, діізопропіламід літію, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід калію або біс(триметилсиліл)амід натрію. Відповідні розчинники для даної реакції включають тетрагідрофуран (ТГФ), діоксан, диметилловий ефір етиленгліколю, диметилформамід (ДМФА), N-метилпіролідинон (NMP) або диметилсульфоксид (ДМСО) або комбінацію двох або більше вказаних розчинників. Температура реакції може змінюватися від приблизно -20°C до температури навколишнього середовища.

Схема D



На схемі D показаний інший спосіб отримання формули 1А. Додавання сполуки формули 9 до сполуки формули 7 дає відповідну сполуку формули 10. Дану реакцію звичайно проводять в присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, трет-бутоксид натрію, гідрид натрію, гідрид калію, діізопропіламід літію, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід калію або біс(триметилсиліл)амід натрію. Відповідні розчинники для даної реакції включають ТГФ, діоксан, диметилловий ефір етиленгліколю, ДМФА, NMP і ДМСО або комбінацію двох або більше вказаних розчинників. Температура реакції може знаходитися в межах від приблизно -78°C до температури навколишнього середовища, переважно від приблизно -20°C до приблизно 0°C. Сполуки формули 10 можуть бути дебензильовані способами каталітичного гідрування в м'яких умовах з отриманням відповідних сполук формули 1А(1). Наприклад, гідрування може бути проведено з використанням 5% паладію на активованому вугіллі в розчиннику, такому як метанол, етанол або ТГФ або комбінація двох або більше вказаних розчинників, протягом близько 1 години. Каталітичне гідрування сполук формули 10 або 1А, що проводиться в більш жорстких умовах (коли G сумісне з умовами гідрування), дає сполуки формули 1А(2). Наприклад, гідрування може бути проведено з використанням 5-20% паладію на активованому вугіллі в розчиннику, такому як метанол, етанол, ТГФ, оцтова кислота або ДМФА або комбінація двох або більше вказаних розчинників, протягом від приблизно 5 годин до приблизно 48 годин, переважно протягом приблизно 12-24 годин.

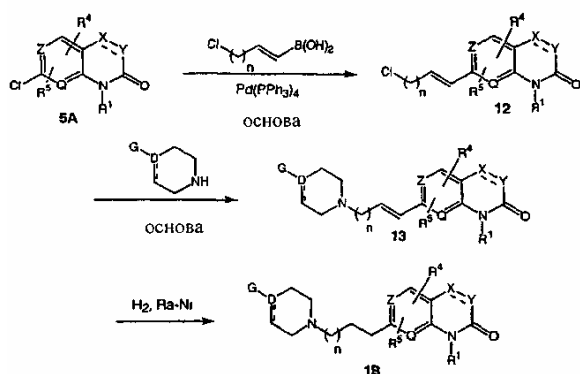
Сполуки формули 1А, де D являє собою N, також можуть бути отримані здійсненням взаємодії сполуки формули 11, показаної нижче



де n являє собою ціле число від 1 до 4, із сполукою формули G-L², де L² являє собою бром, йод, хлор або трифлат (OTf), в умовах амінування по Бухвальду (Buchwald) з використанням паладієвого каталізатора, як описано в [J. Org. Chem., 2000, 65, 1158]. Наприклад, зв'язування може бути проведено з використанням каталітичної кількості ацетату паладію (Pd(OAc)₂) або трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (Pa₂(dba)₃) і фосфінового ліганду, такого як 2-

дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл, 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл, 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл або 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін (BINAP) в присутності основи, такої як карбонат цезію, трет-бутоксид натрію або фосфат калію (K_3PO_4), в розчиннику, такому, як толуол, діоксан або диметиловий ефір етиленгліколю (DME). Температура реакції може змінюватися в межах від приблизно температури навколишнього середовища до приблизно температури кипіння розчинника, що використовується при нагріванні із зворотним холодильником.

Схема E



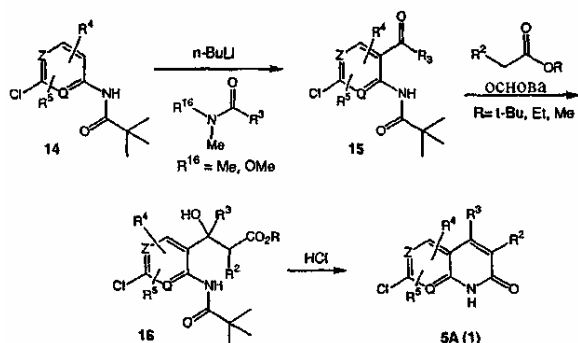
На схемі E показаний спосіб отримання сполук формули 1, де А являє собою $(CH_2)_mCH_2$, необов'язково заміщений, як показано вище у визначенні формули 1 (сполука формули 1B). Як показано на схемі E, сполуки формули 5 можуть бути піддані взаємодії з хлоралкенілбороною кислотою формули $Cl(CH_2)_nCH=CHB(OH)_2$, де n являє собою ціле число від 1 до 4, в умовах поперечного зв'язування по Сузукі (Suzuki) з використанням палладієвого каталізатора [Chem. Rev. 1995, 95, 2457] з отриманням відповідних сполук формули 12. Наприклад, зв'язування може бути проведене з використанням каталітичної кількості тетракіс(трифенілфосфін)палладію(0) в присутності основи, такої як водний карбонат натрію, гідроксид натрію або етоксид натрію, в розчиннику, такому як ТГФ, діоксан, диметиловий ефір етиленгліколю, етанол (EtOH) або бензол. Температура реакції може змінюватися в межах від приблизно температури навколишнього середовища до приблизно температури кипіння розчинника, що використовується при нагріванні із зворотним холодильником. Отримані сполуки формули 12 потім піддають взаємодії з G-заміщеним піперазином або піперидином, як показано на схемі E, з отриманням відповідних сполук формули 13. Дану реакцію звичайно проводять в присутності основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, триетиламін або діізопропілетиламін. Типові розчинники включають ацетонітрил, воду, ТГФ, діоксан, аце-

тони, метілізобутилкетон, бензол або толуол або комбінацію двох або більше вказаних розчинників. Як каталізатори в реакції можуть бути використані неорганічні солі, такі як йодид натрію або калію. Температура реакції може змінюватися в межах від приблизно температури навколишнього середовища до приблизно температури кипіння розчинника, що використовується при нагріванні із зворотним холодильником. Реакція може бути також проведена під мікрохвильовим випромінюванням. Гідрювання сполук формули 13 способами, добре відомими фахівцям в даній галузі техніки, дає необхідні сполуки формули 1B. Наприклад, реакція гідрювання може бути проведена з використанням каталітичного нікелю Ренея в розчиннику, такому як метанол, етанол або ТГФ або комбінація двох або більше вказаних розчинників, при тиску водню від приблизно 1 атмосфери до приблизно 5 атмосфер, переважно при приблизно 1 атмосфері.

Сполуки формули 5, де R^{13} являє собою хлор, фтор або бром і X зв'язаний з Y подвійним зв'язком, можуть бути отримані діазотуванням аналогічних сполук, де R заміщений аміногрупою, з використанням нітриту натрію і потім уловлюванням in situ діазоній-іону джерелом галогену, таким як фтороводень, бромоводень, тетрафторборна кислота (HBF_4), хлороводень, хлорид міді(I), бромоводень або бромід міді(I). Наприклад, реакція з утворенням сполуку формули 5, де R^{13} являє собою хлор, може бути проведена в концентрованій хлороводневій кислоті з необов'язковою добавкою хлориду міді(I) при температурі від приблизно 20°C до приблизно температури навколишнього середовища. У разі фторування з деамінуванням реакція може бути посилена застосуванням основи, такої як піридин, як описано в [Tetrahedron, 1996, 52, 23]. Сполуки формули 5, де R^{13} являє собою хлор, фтор або бром і X зв'язаний з Y одинарним зв'язком, можуть бути отримані подібним способом, в якому амінований початковий матеріал, описаний вище, спочатку піддають гідрюванню способами, добре відомими фахівцям в даній галузі техніки, наприклад, використовуючи 5-20% паладій на активованому вугіллі в розчиннику, такому як оцтова кислота, 1н.-6н. хлороводнева кислота або ДМФА, протягом від приблизно 12 годин до приблизно 24 годин.

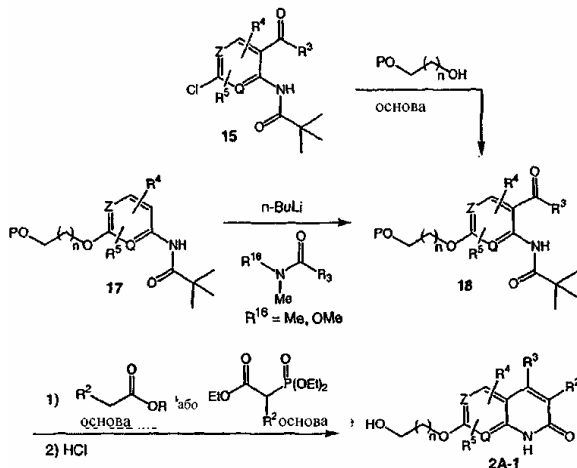
Сполуки формули 5, де R^1 відрізняється від водню, можуть бути отримані з аналогічних сполук, де R^1 являє собою водень, здійсненням взаємодії таких аналогічних сполук із сполукою формули R^1Br в присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, гідрид натрію, діізопропіламід літію або біс(триметилсиліл)амід літію, в розчиннику, такому як ТГФ, діоксан, диметиловий ефір етиленгліколю, ДМФА або ДМСО або комбінація двох або більше вказаних розчинників. Відповідні температури для даної реакції знаходяться в інтервалі від приблизно 0°C до приблизно температури кипіння розчинника, що використовується при нагріванні із зворотним холодильником.

Схема F



На схемі F показаний альтернативний спосіб отримання сполук формули 5A (1) [J. Org. Chem. 1990, 55, 4744]. (Сполуки формули 5A (1) є сполуками формули 5, де X являє собою CR^3 , Y являє собою CR^2 існує подвійний зв'язок між X і Y). Ортометалювання сполук формули 14 і подальша обробка електрофілами, що мають формулу, показану на схемі F, дають сполуки формули 15. Конденсація сполук формули 15 з енолятами складного ефіру алкілу, що мають формулу, показану на схемі F, дає відповідні сполуки формули 16. Кип'ятіння із зворотним холодильником сполук формули 16 у водній кислоті, такий як 3N. хлороводнева кислота, з необов'язковим застосуванням співрозчинника, такого як діоксан, дає відповідні сполуки формули 5A (1).

Схема G



На схемі F показаний інший спосіб отримання сполук формули 2A-1. Додавання відповідним чином монозахищеного діолу, де n являє собою ціле число від 1 до 4 і Р являє собою тетрагідропіраніл (ТГП; ТНР), бензил або трет-бутилдиметилсиліл, до сполук формули 17 дає сполуки формули 18. Реакцію проводять в присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, трет-бутоксид натрію, гідрид натрію, гідрид калію, діізопропіламід літію, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід калію або біс(триметилсиліл)амід натрію. Розчинником, що використовується, може бути ТГФ, діоксан, диметилловий ефір етиленгліколю, ДМФА, NMP або

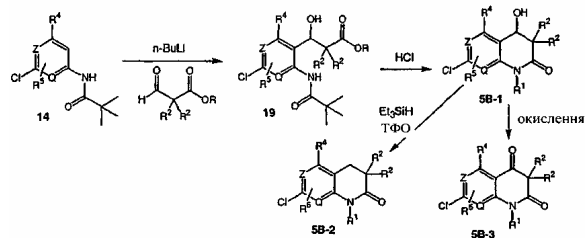
ДМСО або комбінація двох або більше вказаних розчинників. Температура реакції може змінюватися в інтервалі від приблизно $0^{\circ}C$ до приблизно температури кипіння розчинника, що використовується при нагріванні із зворотним холодильником.

Альтернативно сполуки формули 18 можуть бути отримані із сполук формули 17 способом, описаним для отримання сполук формули 15 на схемі F.

Конденсація сполук формули 18 з енолятами складного ефіру, що мають формулу, показану на схемі G, дає проміжні складні α -гідроксифіри, які обробляють водною кислотою, такою як 3N. хлороводнева кислота, з необов'язковим застосуванням співрозчинника, такого як діоксан, при температурі, що змінюється від приблизно температури кипіння розчинника при нагріванні із зворотним холодильником, з отриманням сполук формули 2A-1.

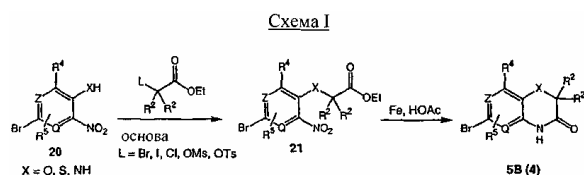
Відповідно до альтернативного варіанта здійснення взаємодії по типу реакції Хорнера-Вадсворта-Еммонса сполук формули 18 з кетофосфонатами, що мають формулу, показану на схемі G, в присутності основи, такої як гідрид натрію, етоксид натрію або бутиллітій, в розчиннику, такому як ТГФ, ДМСО, діоксан, диметилловий ефір етиленгліколю, етанол або бензол або комбінація двох або більше вказаних розчинників, дає відповідні проміжні α,β -ненасичені складні ефіри. Дана реакція може бути також проведена з використанням хлориду літію і основи, такої як DBU (1,8-діазабіцикло[5.4.0]індес-7-ен) або триетиламін, в розчиннику, такому як ацетонітріль або ТГФ. Проміжні α,β -ненасичені складні ефіри потім обробляють водною хлороводновою кислотою з необов'язковим застосуванням співрозчинника, такого як діоксан, з отриманням необхідної сполуки формули 2A-1. Температура даної реакції може змінюватися в інтервалі від приблизно температури навіколишнього середовища до приблизно температури кипіння розчинника при нагріванні із зворотним холодильником.

Схема H

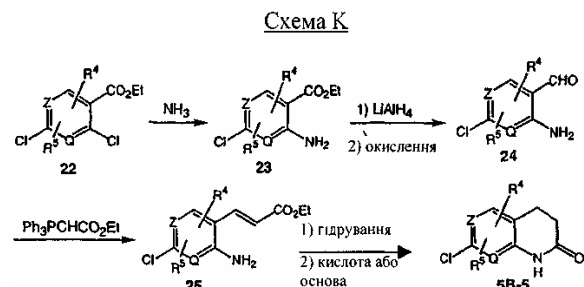


На схемі H показаний спосіб отримання сполук формули 5B-1, 5B-2 і 5B-3. Ортометалювання сполук формули 14, як описано для схеми F, і подальша обробка ефіром 3-оксипропіонової кислоти, формула яких показана вище на схемі H, дає відповідні сполуки формули 19. Реакція може бути проведена в розчиннику, такому як тетрагідрофур, при температурах в інтервалі від приблизно $78^{\circ}C$ до приблизно температури навіколишнього середовища, переважно від приблизно $-78^{\circ}C$ до приблизно $20^{\circ}C$. Кип'ятіння із зворотним холоди-

льником сполук формули 19 у водній кислоті, такий як 3н. хлороводнева кислота, з необов'язковим застосуванням співрозчинника, такого як діоксан, дає відповідні сполуки формули 5В-1. Сполуки формули 5В-2 можуть бути отримані обробкою відповідних сполук формули 5В-1 триетилсіланом в трифтороцтовій кислоті при температурі від приблизно кімнатної температури до температури кипіння розчинника. Сполуки формули 5В-3 можуть бути отримані обробкою сполук формули 5В-1 окислювачем, таким як періодинан Десса-Мартіна, IBX або РСС, приблизно при температурі навколишнього середовища в розчиннику, такому як дихлорметан, дихлоретан, ТГФ або ДМСО або комбінація двох або більше вказаних розчинників.

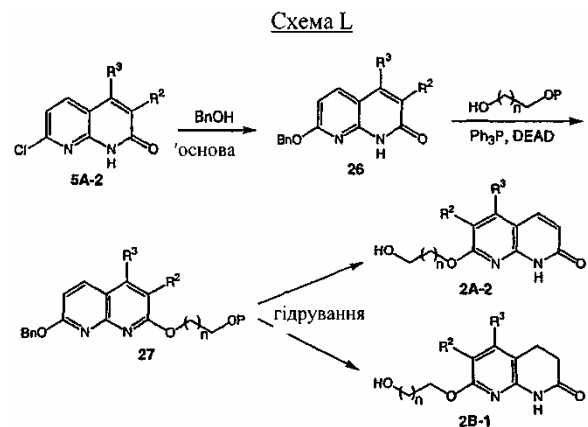


На схемі І показаний спосіб отримання сполук формули 5В (4) [див. РСТ заявку WO 02/056882]. Алкілування сполук формули 20 складним ефіром формули, показаної на схемі І (L = Br, I, Cl, OMs, OTs), дає відповідні сполуки формули 21. Дану реакцію звичайно проводять в присутності основи, такої як карбонат калію або гідрид натрію, в розчиннику, такому як ацетонітрил, ТГФ, діоксан, ацетон, метилізобутилкетон, бензол, толуол або ДМФА або комбінація двох або більше вказаних розчинників. Температура даної реакції може змінюватися в інтервалі від приблизно температури кипіння розчинника при нагріванні із зворотним холодильником до температури кипіння розчинника при нагріванні із зворотним холодильником. Нітрогрупа сполук формули 21 може бути відновлена залізним порошком і оцтовою кислотою з додаванням або без додавання розчинника, такого як метанол або вода, при температурах від приблизно кімнатної температури до температури кипіння розчинника, що використовується при нагріванні із зворотним холодильником. Вказані умови приводять також до замикання циклу з утворенням сполук формули 5В (4).



На схемі К показаний спосіб отримання сполук формули 5В-5. Сполуки формули 22 можуть бути нагріті з рідким аміаком в герметично закупореній реакційній посудині при температурах від приблизно 40°C до приблизно 100°C в розчиннику, такому як ТГФ, з отриманням сполук формули 23. Відновлення складного ефіру, сполуки 23, до відповідно-

го спирту з використанням літіялалюмінійгідриду в традиційних умовах, добре відомих фахівцям в даній галузі техніки, і подальше окислення отриманого спирту окислювачем, таким як манганат барію, діоксид марганця, IBX, періодинан Десса-Мартіна або РСС, в розчиннику, такому як дихлорметан, ТГФ або ДМСО або комбінація двох або більше вказаних розчинників, дають відповідні альдегіди формули 24. Сполуки формули 24 потім піддають взаємодії з (карбетоксиметил)трифенілфосфораном або подібним реактивом Віттіга в розчиннику, такому як дихлорметан, хлороформ, ТГФ, бензол або толуол, при температурі від приблизно кімнатної температури до температури кипіння розчинника при нагріванні із зворотним холодильником з отриманням відповідних сполук формули 25. У разі манганату барію окислення і реакція Віттіга можуть бути здійснені по однорезервуарній методиці [J. Org. Chem. 1998, 63, 4489]. Гідратування сполук формули 25 способами, відомими фахівцям в даній галузі техніки, наприклад, так, як описано вище, переважно з використанням паладію на сульфаті барію, в розчиннику, такому як ТГФ, дає відповідні складні аміноєфіри. Отримані аміноєфіри можуть бути піддані циклізації з отриманням сполук формули 5В-5 нагріванням при температурі від приблизно 50°C до температури кипіння розчинника при нагріванні із зворотним холодильником в розчиннику, такому як етанол, метанол або ізопропанол, переважно з каталітичною кількістю кислоти (а саме TsOH) або основи (а саме DBU).

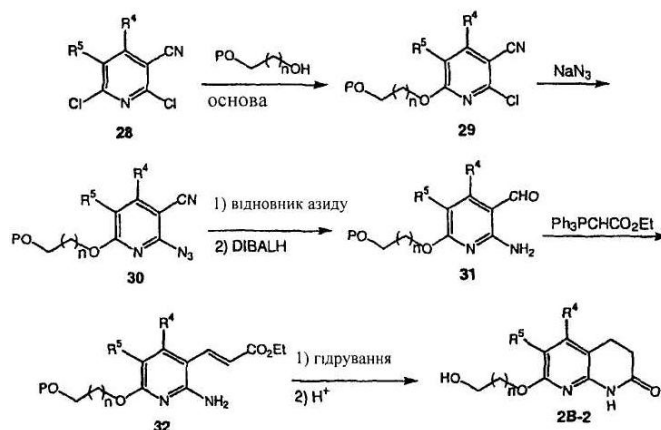


На схемі L показаний альтернативний спосіб отримання сполук формули 2А-2 і 2В-1. Сполуки формули 26 можуть бути отримані здійсненням взаємодії сполук формули 5А-2 з бензиловим спиртом в присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, трет-бутоксид натрію, гідрид натрію, гідрид калію, діізопропіламід літію, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід калію або біс(триметилсиліл)амід натрію. Використовувані розчинники можуть включати тетрагідрофуран, діоксан, диметилловий ефір етиленгліколю, диметилформамід, N-метилпіролідинон, диметилсульфоксид або комбінацію двох або більше вказаних раніше розчинників. Температура реакції може змінюватися від температури навколишнього середовища до температури кипіння розчинника, що

використовується при нагріванні із зворотним холодильником. Сполуки формули 26 можуть бути піддані взаємодії з відповідним чином монозахищеним діолом, переважно $P=O$, в умовах реакції Міцунобу з отриманням сполук формули 27. Типові умови реакції включають використання діетил-

діазодикарбоксилату (DEAD) і трифенілфосфіну в розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Сполуки формули 27 можуть бути гідровані з отриманням сполук формул 2A-2 і 2B-1 способами, описаними в зв'язку з гідруванням сполук формули 8 на схемі С.

Схема М



На схемі М показаний альтернативний спосіб отримання сполук формули 2B-2. Додавання відповідним чином монозахищеного діолу, де n являє собою ціле число від 1 до 4 і P являє собою тетрагідропіраніл (ТГП; ТНР), бензил або трет-бутилдиметилсиліл (ТБС), до сполук формули 28 дає відповідні сполуки формули 29. Дану реакцію звичайно проводять в присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, трет-бутоксид натрію, гібрид натрію, діізопропіламід літію, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід калію або біс(триметилсиліл)амід натрію в розчиннику, такому як ТГФ, діоксан або диметилловий ефір етиленгліколю, переважно ТГФ. Температура реакції може змінюватися в інтервалі від приблизно -70°C до приблизно кімнатної температури. Сполуки формули 29 можуть бути піддані взаємодії з азидом натрію в розчинниках, таких як ДМФА, NMP або ДМСО або комбінація двох або більше вказаних розчинників, з отриманням сполук формули 30. Температура реакції може змінюватися в межах від приблизно кімнатної температури до приблизно температури кипіння розчинника при нагріванні із зворотним холодильником і переважно складає близько 70°C . Азид сполук формули 30 може бути відновлений до аміну з використанням традиційних віновлювальних агентів, відомих фахівцям в даній галузі техніки, переважно гексаметилдисилтан $[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{S}]$, в розчиннику, та-

кому як метанол або етанол. Подальше відновлення ціаногрупи до альдегіду з використанням гібриду діізобутилалюмінію в розчиннику, такому як ТГФ, приблизно при 0°C дає сполуки формули 31. Сполуки формули 31 можуть бути піддані взаємодії з (карбетоксиметил)трифенілфосфораном або подібним реактивом Віттіга в розчиннику, такому як дихлорметан, хлороформ, ТГФ, бензол або толуол або суміш двох або більше вказаних розчинників, при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно температури кипіння розчинника при нагріванні із зворотним холодильником з отриманням сполук формули 32. Сполуки формули 32 можуть бути гідровані способами, відомими фахівцям в даній галузі техніки, наприклад, з використанням паладію на активованому вугіллі, паладію на сульфаті барію або нікеля Ренея, в розчиннику, такому як метанол, етанол, ТГФ або комбінація двох вказаних вище розчинників. Отримані складні аміноєфіри можуть бути піддані циклізації з отриманням відповідних сполук формули 2B-2 нагріванням при температурі від приблизно 50°C до приблизно температури кипіння розчинника при нагріванні із зворотним холодильником в розчиннику, такому як етанол, метанол або ізопропанол або суміш двох або більше вказаних розчинників. Переважно використовують каталітичну кількість кислоти (а саме TsOH) або основи (а саме DBU).

На схемі N показаний спосіб отримання сполук формули 2B-3. Відповідні сполуки формули 2B регіоселективно галогенують N-бромсукцинамідом, N-хлорсукцинамідом або N-йодсукцинамідом в ДМФА при температурах в інтервалі від приблизно кімнатної температури до приблизно 80°C з отриманням сполук формули 2B-3 [J. Med. Chem. 2003, 46, 702].

Схема N

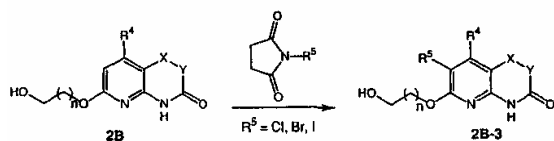
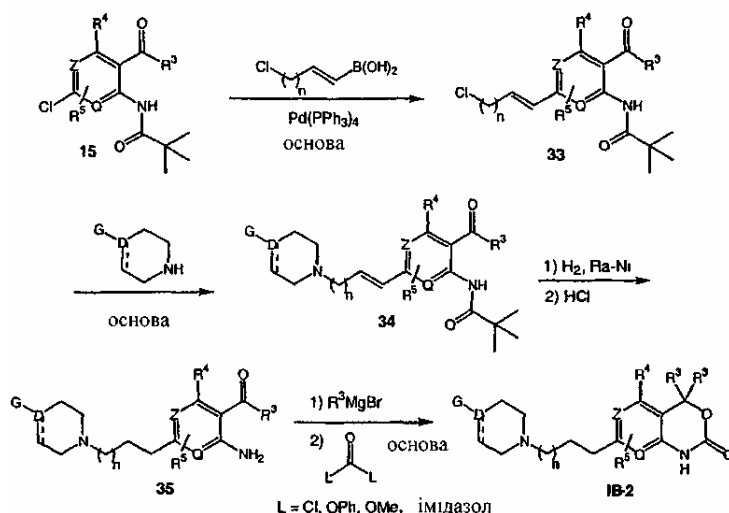


Схема О



На схемі О показаний спосіб отримання сполук формули IB-2. Сполуки формули 15 можуть бути піддані взаємодії з хлоралкенилбороновими кислотами ($n=1-3$) в умовах поперечного зв'язування по Сузукі з використанням палладієвого каталізатора, як описано в зв'язку з отриманням сполук формули 33 для схеми Е. Подальша взаємодія з G-заміщеними піперазинами або піперидинами формули, показаної на схемі О, у відповідності зі способами, описаними для схеми Е, дає відповідні сполуки формули 34. Сполуки формули 34 можуть бути галогеновані в присутності каталізатора, такого як нікель Ренея, в розчиннику, такому як етанол, метанол, тетрагідрофуран або комбінація двох вказаних вище розчинників. Подальше видалення півалоільної групи в кислих умовах, переважно з використанням Zn, водної хлороводневої кислоти, при температурах від приблизно кімнатної температури до приблизно температури кипіння розчинника при нагріванні із зворотним холодильником дає сполуки формули 35. Сполуки формули 35 можуть бути піддані взаємодії з реактивами Гріньяра, такими як алкілмагнійброміди, в розчинниках, таких як тетрагідрофуран, діетиловий ефір, толуол або комбінація двох вказаних вище розчинників, при температурах від приблизно -78°C до приблизно кімнатної температури з отриманням відповідних спиртів. Подальша обробка реактивами, такими як фосген, карбонілдіімідазол (CDI), 4-нітрофенілхлорформіат, метилхлорформіат або фенілхлорформіат, із застосуванням або без застосування основи, такої як триетиламін, піридин, бікарбонат калію або карбонат калію, в розчинниках, таких як тетрагідрофуран, метилтрет-бутиловий ефір (MTBE), вода, толуол, гексан, гептан або комбінація двох вказаних вище розчинників, дає сполуки формули IB-2 [J. Med. Chem. 1998, 63, 8536].

Отримання інших сполук формули 1, конкрет-но не описаних в попередньому експериментальному розділі, може бути здійснене з використанням комбінацій описаних вище реакцій, очевидних для фахівців в даній галузі техніки.

У кожній з реакцій, описаних і проілюстрованих вище, тиск не є критичним, якщо не вказано інак-

ше. Звичайно прийнятним є тиск від приблизно 0,5 атмосфери до приблизно 5 атмосфер, причому, з точки зору зручності, переважним є тиск навколишнього середовища, тобто приблизно 1 атмосфера.

Сполуки формули 1 і проміжні сполуки, показані на представлених вище схемах реакцій, можуть бути виділені і очищені традиційними методами, такими як перекристалізація або хроматографічне розділення.

Сполуки формули 1 і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути введені ссавцям будь-яким з таких шляхів, як пероральний, парентеральний (такий, як підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, інтратермальний і методом вливання), ректальний, букальний або інтраназальний. Звичайно є найбільш бажаним вводити вказані сполуки дозами в межах від приблизно 3мг до приблизно 600мг на добу у вигляді разових або розділених доз (тобто від 1 до 4 доз на добу), хоч неминучі коливання в залежності від типу, маси тіла і стану пацієнта, що піддається лікуванню, і від індивідуальної чутливості пацієнта до даного медикаменту, а також від типу вибраної лікарської форми і періоду часу і інтервалу введення. Але найбільш бажаним є рівень дозування в інтервалі від приблизно 10мг до приблизно 100мг на добу. У деяких випадках можуть бути більш ніж достатніми рівні дозування нижче нижньої межі вказаного інтервалу, а в інших випадках можуть бути використані ще більш високі дози без всяких шкідливих побічних ефектів, при умові що такі більш високі дози спочатку розділяють на декілька малих доз для введення протягом доби.

Нові сполуки за даним винаходом можуть бути введені нарізно або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами будь-яким з вказаних вище способів, причому таке введення може бути здійснене однією дозою або множинними дозами. Зокрема, нові лікарські засоби за даним винаходом можуть бути введені у вигляді найрізноманітніших лікарських форм, тобто вони можуть бути об'єднані з різними фармацевтично прийнятними інертними носіями в формі таблеток, капсул, коржиків, пастилок, карамельок,

супозиторіїв, желейних цукерок, гелів, паст, мазей, водних суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів і тому подібного. Вказані носії включають тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні середовища і різні нетоксичні органічні розчинники і т.д. Крім того, пероральні фармацевтичні композиції можуть бути відповідним чином підсоплені і/або забезпечені коригентами. Звичайно масове відношення нових сполук за даним винаходом до фармацевтично прийнятного носія знаходиться в інтервалі від приблизно 1:6 до приблизно 2:1, переважно від приблизно 1:4 до приблизно 1:1.

Для перорального введення можуть бути використані таблетки, що містять різні наповнювачі, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, фосфат дикальцію і гліцин, разом з різними розріджувачами, такими як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або маниоковий крохмаль), альгінова кислота і деякі комплексні силікати, і зв'язувальними речовинами для гранулювання, такими як полівінілпіролідон, сахароза, желатин і аравійська камедь. Крім того, часто дуже корисними для таблетування є мастильні речовини, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і талк. Тверді композиції подібного типу можуть бути також використані як наповнювачі в желатинових капсулах; переважні матеріали в зв'язку з цим включають також лактозу або молочний цукор, а також поліетиленгліколь з високою молекулярною масою. Коли для перорального введення потрібні водні суспензії і/або еліксири, активний компонент може бути змішаний з різними підсопленувачами або речовинами, що коригують смак і запах, речовиною, що підфарбовує, або барвниками і, при необхідності, емульгуючими і/або суспендуючими речовинами, також з використанням при цьому таких розріджувачів, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і різні відповідні їх комбінації.

Для парентерального введення можуть бути використані розчини сполуки за даним винаходом в сезамовому або арахісовому маслі або у водному пропіленгліколі. Водні розчини при необхідності повинні бути забезпечені відповідним буфером (переважно рН більше за 8), причому спочатку роблять рідкий розріджувач ізотонічним. Вказані водні розчини є прийнятними для внутрішньовених ін'єкцій. Масляні розчини є прийнятними для внутрішньосуглобових, внутрішньом'язових і підшкірних ін'єкцій. Виготовлення всіх вказаних розчинів в стерильних умовах може бути легко здійснене стандартними фармацевтичними методами, добре відомими фахівцям в даній галузі техніки.

Даний винахід відноситься до способів лікування тривоги, депресії, шизофренії й інших розладів, вказаних в описі способів за даним винаходом, де нова сполука за даним винаходом і один або декілька інших активних засобів, вказаних вище (наприклад, антагоніст NK1 рецептора, трициклічний антидепресант, антагоніст 5HT_{1D} рецептора або інгібітор зворотного захоплення серотоніну), вводять разом як частину однієї і тієї самої фармацевтичної композиції, а також до способів, в яких вказані активні засоби вводять роздільно як частину відповідної схеми введення акти-

вних засобів, призначеної для отримання переваг комбінованої терапії. Відповідна схема введення активних засобів, величина кожної дози активного засобу, що вводиться, і конкретні інтервали між дозами кожного активного засобу залежать від суб'єкта, що підлягає лікуванню, конкретного активного засобу, що вводиться, і характеру і тяжкості конкретного розладу або стану, що підлягає лікуванню. Звичайно нові сполуки за даним винаходом при використанні як єдиний активний засіб або в комбінації з іншим активним засобом вводять дорослій людині в кількості від приблизно 3мг до приблизно 300мг на добу у вигляді разової дози або розділених доз, переважно від приблизно 10 до приблизно 100мг на добу. Вказані сполуки можуть бути введені по схемі до 6 разів на добу, переважно 1-4 рази на добу, особливо переважно 2 рази на добу і найбільш переважно один раз на добу. Але можливі, звичайно, зміни, що залежать від виду тварини, що підлягає лікуванню, і її індивідуальної реакції на вказаний лікарський засіб, а також від типу вибраної лікарської форми і періоду часу і інтервалу введення ліків. У деяких випадках можуть бути більш ніж достатніми рівні дозування нижче нижньої межі вказаного інтервалу, а в інших випадках можуть бути використані ще більш високі дози без будь-яких шкідливих побічних ефектів, при умові що такі більш високі дози спочатку розділяють на декілька малих доз для введення протягом доби.

Запропонована добова доза інгібітора зворотного захоплення 5НТ, переважно сертраліну, в комбінованих способах і композиціях за даним винаходом складає для перорального, парентерального або букального введення середній дорослій людині для лікування вказаних вище станів від приблизно 0,1мг до приблизно 2000мг, переважно від приблизно 1мг до приблизно 200мг інгібітора зворотного захоплення 5НТ на одиничну дозу, яку можна вводити, наприклад, 1-4 рази на добу. Добова доза антагоніста 5НТ_{1D} рецептора, що пропонується, в комбінованих способах і композиціях за даним винаходом складає для перорального, парентерального або букального введення середній дорослій людині для лікування вказаних вище станів від приблизно 0,01мг до приблизно 2000мг, переважно від приблизно 0,1мг до приблизно 200мг антагоніста 5НТ_{1D} рецептора на одиничну дозу, яку можна вводити, наприклад, 1-4 рази на добу.

Для інтраназального введення або введення інгаляцією нові сполуки за даним винаходом звичайно видає у вигляді струменя розчину або суспензії з посудини з насосом пацієнт, здавлюючи посудину або діючи насосом, або у вигляді аерозольного струменя з посудини під тиском або розпилювача із застосуванням відповідного пропеленту, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, діоксиду вуглецю або іншого відповідного газу. У разі аерозольної упаковки під тиском одинична доза може бути визначена за допомогою встановленого клапана для видачі дозованої кількості. Посудина під тиском або розпилювачем може містити розчин або суспензію активної сполуки. Капсули або картриджі (виготовлені, наприклад, з желатину) для

застосування в інгаляторі або інсуфляторі можуть містити склад з порошкоподібної суміші сполуки за даним винаходом і відповідної основи порошку, такої як лактоза або крохмаль. Склад з активними сполуками за даним винаходом для лікування вказаних вище станів у середньої дорослої людини переважно роблять таким, щоб кожна відміряна доза або «вихлоп» аерозолі містив(ла) від 20мкг до 1000мкг активної сполуки. Загальна добова доза, що вводиться з аерозолем, знаходиться в інтервалі від 100мкг до 10мг. Введення може бути зроблене декілька разів на добу, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів, з видачею, наприклад, 1, 2 або 3 доз кожен раз.

Здатність нових сполук за даним винаходом зв'язуватися з допаміновим D₂ рецептором може бути визначена традиційним методом мічених атомів з використанням радіоактивного ліганду. Всі рецептори можуть бути гетерогенно експресовані в клітинних лініях і на мембранних препаратах з даних клітинних ліній можуть бути проведені експерименти по описаних нижче методиках. Методом нелінійної регресії зниження специфічного зв'язування, що залежить від концентрації, можуть бути визначені концентрації IC₅₀. Для перетворення концентрацій IC₅₀ в Ki (Ki) може бути використане рівняння Ченга-Прусоффа.

Аналіз зв'язування з допаміновим D₂ рецептором:

Зв'язування [³H]спіперону з мембранним препаратом з клітин CHO-hD₂L здійснюють в 250мкл 50мМ Tris-HCl буфера, що містить 100мМ NaCl, 1мМ MgCl₂ і 1% ДМСО при рН 7,4. Дублікатні зразки, що містять (в порядку додавання) випробовувані сполуки, 0,4нМ [³H]спіперон і приблизно 12мкг білка, інкубують протягом 120 хвилин при кімнатній температурі. Зв'язаний радіоліганд відділяють швидким фільтруванням при зниженому тиску через скловолоконні фільтри Whatman GF/B, заздалегідь оброблені 0,3% поліетиленіміном. Утриману на фільтрі радіоактивність визначають рідинною сцинтиляційною спектрофотометрією.

Використовуючи описаний вище аналіз, випробовували сполуки, вказані в заголовках описаних нижче прикладів, при цьому специфічне зв'язування, визначене в присутності 1 мМ галоперидолу, становило 95%. Всі вказані в заголовках сполуки показували значення Ki, менше або дорівнює 75нМ (див. наведені нижче таблиці 1 і 2). Переважні варіанти сполук за даним винаходом показують значення Ki переважно не більше, ніж 100нМ, більш переважно не більше 50нМ, ще більш переважно не більше ніж 25нМ, найбільш переважно не більше, ніж 10нМ.

Внутрішню активність по відношенню до D₂ сполук, вказаних в заголовках описаних нижче прикладів, визначали, використовуючи описаний нижче аналіз поглинання [³H]тимідину.

Аналіз поглинання [³H]тимідину для визначення внутрішньої активності по відношенню до D₂

Клітини очищали від сироватки двократним промиванням 200мкл середовища, що не містить сироватки. У кожному ямку додавали 90мкл середовища, що не містить сироватки. Планшети інкубували дві-три години. Додавали в ямку 10мкл середовища, що містить сироватку, як позитивний контроль, носій (середовище, що не містить сироватки), негативний контроль (антагоніст) або випробовувані сполуки і стандарти (10мкл 10мМ розчину замість кінцевої концентрації 1мМ) в середовищі, що не містить сироватки. Планшети повертали в інкубатор. Через вісімнадцять годин додавали [³H]тимідин (0,5мкМ/ямку в 10мкл середовища, що не містить сироватки) і планшети повертали в інкубатор. Через чотири години додавали трипсин (0,25%) (100мкл/ямку). Планшети повертали в інкубатор ще раз. Через годину аналіз переривали швидким фільтруванням через скловолоконні фільтри Whatman GF/3. Фільтри промивали чотири рази 500мкл 50мМ буфера Tris-HCl, рН 7,0, наприклад, використовуючи складальник клітин Brandel MLR-96T. Радіоактивність, що залишилася на фільтрах, оцінювали, наприклад, за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника Wallac 1205 Betaplate (ефективність 50%). Внутрішню активність визначали як загальне поглинання (1мкМ хінпірол) мінус середовище, що не містить сироватки (поглинання відсутнє). Випробовувані сполуки порівнювали з 1мкМ хінпіролом (повний агоніст DA), який класифікували як прояв 100% внутрішньої активності. Всі аналізи переважно роблять з потроєнням, займаючи при цьому кожними ліками один повний стовпчик (8 ямок) на планшеті.

Сполуки за даним винаходом проявляють переважно, принаймні, 1-90% внутрішню активність, більш переважно, принаймні, 10-90% активність, більш переважно, принаймні, 10-80% активність, більш переважно, принаймні, 20-60% внутрішню активність, ще більш переважно, принаймні, 30-50% внутрішню активність.

Кожна з вказаних в заголовках сполук, отриманих так, як описано в наведених нижче прикладах, також була перевірена з використанням описаного вище аналізу. Всі перевірені в даному аналізі сполуки виявили внутрішню активність від 2 до 83 процентів. Результати, отримані від кожної з перевірених сполук, див. в таблицях 1 і 2, наведених нижче.

ТАБЛИЦЯ 1

Приклад	D ₂ Ki (нМ)	Внутрішня активність до D ₂ (%)
A1	1,0	30
A2	1,0	29
A3	3,0	35
A4	2,5	28
A5	2,5	29
A6	1,0	31
A7	1,0	15
A8	10,0	7
A9	5,5	9
A10	5,7	31
A11	6,5	6
A12	2,0	11
A13	11,4	21
A14	5,5	7
A15	4,5	4
A16	3,5	16
A17	1,0	15
A18	7,7	НЕ ВИПРОБУВАНО
A19	19,5	10
A20	0,7	19
A21	6,7	НЕ ВИПРОБУВАНО
A22	4,5	36
A23	14,9	НЕ ВИПРОБУВАНО
A24	16,5	40
A25	1,0	27
A26	1,0	33
A27	1,4	38
A28	3,5	2
A29	2,5	20
A30	15,5	11
A31	2,0	26
A32	2,0	7
A33	15,5	31
A34	0,5	8
A35	0,3	24
A36	5,0	38
A37	2,2	46
A38	6,0	23
A39	7,9	56
A40	12,0	32
A41	9,1	28
A42	4,9	28
A43	52,0	75
A44	22,2	51
A45	2,8	34

A46	2,0	41
A47	75,9	НЕ ВИПРОБУВАНО
A48	0,8	34
A49	1,4	21
A50	0,8	14
A51	0,4	20
A52	2,0	32
A53	5,3	НЕ ВИПРОБУВАНО
A54	0,6	НЕ ВИПРОБУВАНО
A55	0,2	НЕ ВИПРОБУВАНО
A56	2,5	29
A57	9,4	НЕ ВИПРОБУВАНО
A58	30,4	48
A59	4,5	30
A60	1,0	18
A61	2,2	НЕ ВИПРОБУВАНО
A62	0,9	27
A63	35,0	4
A64	3,5	36
A65	1,0	36
A66	2,0	49
A67	1,0	19
A68	6,0	17
A69	2,0	10
A70	1,1	14
A71	1,6	3
A72	3,5	НЕ ВИПРОБУВАНО
A73	1,0	23
A74	4,0	37
A75	23,8	36
A76	8,7	16
A77	10,8	36
A78	1,4	24
A79	15,0	24
A80	23,5	30
A81	24,7	4
A82	28,1	27
A83	2,5	36
A84	3,0	11
B1	1,0	19
B2	2,5	22
B3	3,9	8
B4	1,4	22
B5	3,0	2
B6	1,0	16
B7	5,0	28
B8	2,0	17

B9	1,7	23
B10	1,2	34
B11	1,4	31
B12	4,9	38
B13	11,2	45
B14	6,5	37
B15	2,5	17
B16	2,5	41
B17	1,7	43
B18	3,0	32
B19	4,6	НЕ ВИПРОБУВАНО
B20	13,0	НЕ ВИПРОБУВАНО
B21	6,7	НЕ ВИПРОБУВАНО
B22	1,0	36
B23	2,5	15
B24	4,6	10
B25	2,2	43
B26	11,5	23
B27	9,8	47
B28	1,4	31
B29	1,0	32
B30	28,0	83
B31	69,5	76
B32	<2	19
B33	2,0	26
B34	0,7	14
B35	0,4	20
B36	3,0	39
B37	4,0	НЕ ВИПРОБУВАНО
B38	0,6	НЕ ВИПРОБУВАНО
B39	1,0	НЕ ВИПРОБУВАНО
B40	1,4	36
B41	4,2	НЕ ВИПРОБУВАНО
B42	8,5	37
B43	3,0	18
B44	0,7	27
B45	0,6	НЕ ВИПРОБУВАНО
B46	1,0	29
B47	0,3	44
B48	1,0	19
B49	0,9	50
B50	1,0	51
B51	3,5	36
B52	3,5	17
B53	1,1	26
B54	2,8	15
B55	1,0	НЕ ВИПРОБУВАНО

B56	2,0	28
B57	4,1	21
B58	12,5	42
B59	5,1	37
B60	1,6	28
B61	23,9	18
B62	1,0	21
B63	47,9	18
B64	17,0	27
B65	9,2	10
B66	29,2	33
B67	2,5	39
B68	4,5	17
C1	6,6	43
C2	4,7	24
C3	6,8	22
C4	54,1	2
C5	1,4	40
C6	2,0	44
C7	2,0	46
C8	1,4	33
C9	2,6	34
C10	7,0	5
C11	16,4	7
C12	13,5	12
C13	2,0	14
C14	65,5	10
C15	32,0	8
C16	46,7	34
C17	20,5	21
C18	7,1	34
C19	10,4	13
C20	2,0	33
D1	1,0	31
D2a	2,9	20
D2b	2,0	24
D3	4,5	15
D4	2,0	16
D5	1,8	15
D6a	2,5	17
D6b	3,0	24
D7	3,0	15
D8	2,2	8
D9	1,0	15
D10	0,9	22
D11	1,4	30
D12	5,0	3

D13	2,8	19
D14	0,4	3
D15	0,6	25
D16	3,0	31
D17	3,9	29
D18	4,7	37
D19	3,2	39
D20	2,0	44
D21	12,5	24
D22	5,2	42
D23	6,9	33
D24	13,4	32
D25	1,6	31
E1	2,0	32
E2	1,3	22
E3	1,0	31
E4	2,2	38
E5	2,0	21
E6	3,5	32
E7	6,3	19
E8	1,4	26
E9	1,4	34
E10	1,0	31
E11	1,0	19
E12	1,0	39
E13	5,0	11
E14	28,5	36
E15	39,8	20
F1	0,6	8
F2	1,0	30
F3	0,8	15
F4	1,4	23
F5	1,0	32
F6	0,6	37
F7	0,5	11
F8	1,0	15
F9	3,9	11
G1	7,5	27
G2	3,9	6
G3	1,4	25
G4	0,7	НЕ ВИПРОБУВАНО
G5	0,6	НЕ ВИПРОБУВАНО
G6	66,7	НЕ ВИПРОБУВАНО
G7	0,8	НЕ ВИПРОБУВАНО
G8	1,0	НЕ ВИПРОБУВАНО
H1	1,0	28
H2	1,0	22

71

82541

72

H3	1,8	25
H4	4,9	38
H5	3,0	34
H6	1,0	42
H7	8,8	46
H8	1,3	НЕ ВИПРОБУВАНО
H9	1,0	НЕ ВИПРОБУВАНО
H10	3,0	44
H11	0,4	23
H12	1,0	34
H13	15,4	36
H14	9,3	33
I1	5,0	17
I2	9,0	37
I3	14,5	33
I4	НЕ ВИПРОБУВАНО	НЕ ВИПРОБУВАНО
I5	13,9	23
I6	1,0	24
I7	7,4	37
I8	5,9	25
I9	4,5	19
I10	9,5	21
I11	8,7	19
I12	НЕ ВИПРОБУВАНО	НЕ ВИПРОБУВАНО
I13	2,0	19
I14	3,5	24
I15	2,5	20
I16	2,1	27
I17	1,0	32
I18	1,6	54
I19	7,5	22

ТАБЛИЦЯ 2

Приклад	D ₂ Ki (нМ)	Внутрішня активність до D ₂ (%)
A1'	0,4	73
A2'	1,4	21
A3'	1,0	37
A41	1,0	18
A5'	2,2	31
A6'	2,0	42
A7'	4,0	34
A8'	1,4	30
A9'	1,0	30
A10'	0,4	НЕ ВИПРОБУВАНО

A11'	3,0	17
A12'	2,8	НЕ ВИПРОБУВАНО
A13'	0,7	14
A14'	3,0	НЕ ВИПРОБУВАНО
A15'	НЕ ВИПРОБУВАНО	НЕ ВИПРОБУВАНО
A16'	2,5	15
A17'	1,0	15
A18'	1,4	13
A19'	1,4	40
A20'	65,1	НЕ ВИПРОБУВАНО
A21'	1,0	24
A22'	0,7	НЕ ВИПРОБУВАНО
A23'	1,1	39
A24'	2,0	6
A25'	1,4	36
A26'	12,5	12
A27'	0,5	21
A28'	0,3	21
A29'	7,4	33
A30'	8,9	41
A31'	0,6	НЕ ВИПРОБУВАНО
A32'	28,0	27
A33'	17,3	18
A34'	1,0	38
A35'	1,4	20
A36'	0,6	62
A37'	1,6	45
A38'	1,0	20
A39'	0,4	НЕ ВИПРОБУВАНО
A40'	1,0	30
A41'	1,0	32
A42'	0,7	НЕ ВИПРОБУВАНО
A43'	25,2	32
A44'	18,6	29
A45'	4,2	НЕ ВИПРОБУВАНО
A46'	3,2	НЕ ВИПРОБУВАНО
A47'	15,9	32
A48'	7,4	34
A49'	7,5	38
B1'	1,0	22
B2'	1,0	33
B3'	2,0	50
B4'	1,0	28
B5'	0,3	НЕ ВИПРОБУВАНО
B6'	1,0	33
B7'	1,0	48

B8'	1,0	21
B9'	1,0	40
B10'	1,0	22
B11'	1,0	21
B12'	2,0	24
B13'	2,0	33
B14'	2,0	НЕ ВИПРОБУВАНО
B15'	9,4	НЕ ВИПРОБУВАНО
B16'	1,1	4
B17'	1,4	НЕ ВИПРОБУВАНО
B18'	1,4	НЕ ВИПРОБУВАНО
B19'	1,0	НЕ ВИПРОБУВАНО
B20'	1,0	16
B21'	1,0	18
B22'	1,0	12
B23'	5,5	21
B24'	0,8	42
B25'	1,0	21
B26'	1,2	26
B27'	17,9	34
B28'	7,5	44
B29'	31,9	26
B30'	1,0	42
B31'	0,6	НЕ ВИПРОБУВАНО
B32'	1,4	НЕ ВИПРОБУВАНО
B33'	4,2	НЕ ВИПРОБУВАНО
B34'	0,7	35
B35'	0,4	НЕ ВИПРОБУВАНО
B36'	12,9	36
B37'	3,2	39
B38'	3,0	46
B39'	5,7	29
B40'	3,9	49
B41'	0,8	НЕ ВИПРОБУВАНО
C1'	6,2	38
C2'	1,9	22
C3'	7,0	19
C4'	18,4	21
C5'	3,0	23
C6'	1,4	24
D1'	2,0	24
D2'	5,0	40
E1'	1,0	12
E2'	0,5	9
E3'	0,7	8
E4'	0,4	26
F1'	0,7	НЕ ВИПРОБУВАНО

F2'	2,4	НЕ ВИПРОБУВАНО
F3'	10,1	НЕ ВИПРОБУВАНО
F4'	1,0	НЕ ВИПРОБУВАНО
F5'	0,8	НЕ ВИПРОБУВАНО
G1'	10,0	20
G2'	3,5	21
G3'	17,6	28
G4'	9,0	13
G5'	8,5	7
G6'	0,7	17
G7'	1,4	38
G8'	2,5	32
G9'	5,5	21
G10'	1,0	18
G11'	2,0	39
G12'	3,0	36
G13'	2,5	НЕ ВИПРОБУВАНО
G14'	15,0	44
G15'	3,4	41
H1'	4,9	22
H2'	6,9	15
H3'	2,0	22
H4'	0,6	21
H5'	5,5	14
H6'	6,5	21
H7'	3,9	17
H8'	3,5	32
H9'	0,6	31

Наступні приклади ілюструють отримання деяких сполук за даним винаходом. Температури плавлення не відкоректовані. Дані ЯМР представлені в частинах на мільйон і відносяться до синхронізуючого сигналу дейтерію від розчинника зразка. Будь-яке посилання на «вказану в заголовку сполуку» в представлених нижче прикладах відноситься до сполуки, названої в заголовку даного конкретного прикладу.

Приклади

Приклад A1 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксї}-3,4-дигідрот-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-хлор-[1,8]нафтиридин, отримували таким чином. До розчину бензильового спирту (5,0мл, 48,0ммоль) в ТГФ (50мл), охолодженого до 0°C додавали KOtBu (1М в ТГФ, 46мл, 46,0ммоль). Розчин перемішували при 0°C протягом 20хв. і потім додавали через канюлю до суспензії 2,7-дихлор-[1,8]нафтиридину (10,0г, 50,2ммоль, [J. Org. Chem. 1981, 46, 833]) в ДМФА (50мл) і ТГФ (50мл), охолодженої до 0°C. Оранжеву суспензію перемішували при 0°C протягом 15хв. і при кімнатній температурі протягом 30хв. Реакцію гасили насиченим NH₄Cl і H₂O. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар фільтрували через целіт для видалення оранжевого глиноподібного осаду. Органічний шар промивали H₂O і насиченим роз-

чином солі і концентрували з отриманням оранжевої твердої речовини. Тверду речовину абсорбували на SiO₂ і очищали рідинною хроматографією (2% EtOAc/48% гексани/50% CH₂Cl₂) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (6,37г, 23,5ммоль, 51%). МС: АРСІ: М+1: 271,0 (точна маса: 270,06).

Другу проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-(4-бензилоксибутоксї)-[1,8]нафтиридин, отримували таким чином. До розчину 4-бензилокси-1-бутанолу (4,9мл, 28,2ммоль, 1,2екв.) в ТГФ (20мл), охолодженого до 0°C додавали KOtBu (1М в ТГФ, 27мл, 27ммоль, 1,15екв.). Розчин перемішували при 0°C протягом 20хв. і потім додавали через канюлю до суспензії 2-бензилокси-7-хлор-[1,8]нафтиридину (6,35г, 23,5ммоль), отриманої так, як описано вище, в ТГФ (70мл), і охолоджували до 0°C. Реакційна суміш ставала гомогенною. Через 30хв. при 0°C, додавали насичений NH₄Cl і H₂O для гасіння реакційної суміші. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃, H₂O і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищений продукт абсорбували на SiO₂ і очищали рідинною хроматографією (10-15% EtOAc/гексани) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді жовтого масла (4,64г,

11,19ммоль, 48%). МС: АРСІ: М+1: 415,2 (точна маса: 414,19).

Третю проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 2-бензилокси-7-(4-бензилоксибутокс)-[1,8]нафтирину (4,64г, 11,19ммоль) в MeOH (100мл) додавали 20% Pd/C (1,5г) і суміш гідрували протягом 22год. Реакційну суміш фільтрували, концентрували і очищали рідинною хроматографією (5% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,44г, 10,33ммоль, 92%). МС: АРСІ: М+1: 237,1 (точна маса: 236,12).

Третю проміжну сполуку також отримували гідруванням 7-(4-гідроксибутокс)-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (проміжна сполука в прикладі В1 нижче).

Четверту проміжну сполуку, 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували, використовуючи реакцію окислення по Дессу-Мартіну або реакцію окислення по Сверну, як описано нижче.

Окислення по Дессу-Мартіну: до каламутного розчину періодинану Десса-Мартіна (2,80г, 6,60ммоль, 1,5екв.) в CH₂Cl₂ (13мл) додавали розчин 7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (1,04г, 4,40ммоль) в CH₂Cl₂ (25мл) через канюлю. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5год. і зберігали в холодильнику протягом ночі. Додавали суміш (1:1) насиченого Na₂S₂O₃ і насиченого NaHCO₃ (50мл) і потім Et₂O. Суміш перемішували протягом 10хв. і потім екстрагували Et₂O/EtOAc (2:1). Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді блідо-жовтого масла (1,06г, використовували неочищений в наступній реакції). МС: АРСІ: М+1: 235,1 (точна маса: 234,10).

Окислення по Сверну: розчин оксалілхлориду (9,97мл, 112ммоль) в CH₂Cl₂ охолоджували до 70°C і обережно додавали ДМСО (15,6мл, 220ммоль). Розчин перемішували при 60°C протягом 10хв. і потім додавали по краплях при -50~-60°C розчин 7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (23г, 97,5ммоль) в ДМСО (70мл). Реакційну суміш перемішували при -60°C протягом 20хв. і потім додавали по краплях триетиламін (72мл, 0,513ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 30хв. Суміш вливали в крижану воду і відділяли органічну фазу. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂, об'єднували з органічною фазою, промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного продукту. Очищення колонковою хроматографією (гексан:етилацетат 2:1) з подальшою перекристалізацією дало четверту проміжну сполуку (12,7г, 54,3ммоль, 56%).

На останній стадії синтезу вказану в заголовку сполуку, 7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-

ілокси)бутиральдегіду (1,06г, неочищений продукт з попередньої реакції) додавали розчин 2,3-дихлорфенілпіперазину (1,02г, 4,40ммоль) в дихлоретані (5мл). Розчин перемішували протягом 15хв. і NaBH(OAc)₃ (1,21г, 5,72ммоль, 1,3екв.) додавали у вигляді порошку. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. і гасили насиченим NaHCO₃ і H₂O. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃, H₂O і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням жовтого масла з піною. Очищення рідинною хроматографією (4% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (1,20г, 2,67ммоль, 61% за 2 стадії). Отримували HCl сіль розчиненням вказаної в заголовку сполуки (800мг, 1,78ммоль) в Et₂O (20мл) і CH₂Cl₂ (2мл) з подальшим додаванням 1н. HCl в Et₂O (1,75мл). Отриманий білий осад збирали фільтруванням, промивали Et₂O і сушили з отриманням білої твердої речовини (801мг). МС: АРСІ: М+1: 449,1 (точна маса: 448,14).

Варіант цього ж самого способу використовували для отримання інших сполук, як описано в прикладах нижче, де на кінцевій стадії синтезу 2,3-дихлорфенілпіперазин замінювали іншими сполуками.

Приклад А2 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он

7-{4-[4-(2-Хлор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он отримували способом, подібним до описаного в прикладі А1, за винятком того, що на кінцевій стадії синтезу додавали гідрохлорид 2-хлор-3-метилфенілпіперазину (506мг, 2,05ммоль) до розчину 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (приблизно 1,9ммоль) в дихлоретані (10мл) з подальшим додаванням Et₃N (0,53мл, 3,76ммоль, 2екв.). NaBH(OAc)₃ (557мг, 2,63ммоль, 1,4екв.) додавали у вигляді порошку. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі (приблизно 25°C) протягом 4 годин і обробляли як в прикладі А1.

Очищення рідинною хроматографією (3-4% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (430мг, 1,00ммоль, 53% від спирту). Піну розчиняли в Et₂O і кристалізували білу тверду речовину (337мг). МС: АРСІ: М+1: 429,2 (точна маса: 428,20).

Приклад А3 - Синтез 7-{4-[4-(3-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, за винятком того, що на кінцевій стадії методики 2,3-дихлорфенілпіперазин замінювали 2-хлор-3-метилфеніл піперазином.

Очищення рідинною хроматографією (3-4% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (558мг, 1,30ммоль). Піну розчиняли в Et₂O і додавали 1н. HCl в Et₂O (1,3мл). Отриманий білий осад збирали фільтруванням, промивали Et₂O і сушили з отриманням білої твердої речовини (538мг). МС: АРСІ: М+1: 429,2 (точна маса: 428,20).

Приклад А4 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-диметилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2,3-диметилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 409,2 (точна маса: 408,25).

Приклад А5 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-3-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2-хлор-3-фторфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (296мг, 53%). МС: АРСІ: М+1: 433,2 (точна маса: 432,17).

Приклад А6 - Синтез 7-{4-[4-(3-хлор-2-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(3-хлор-2-фторфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 433,2 (точна маса: 432,17).

Приклад А7 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-(2-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазин, отримували таким чином. До розчину 2-хлор-3-трифторметилфенолового ефіру трифторметансульфонові кислоти (5,0г, 15,20ммоль), що перемішується, в толуолі (50мл) при кімнатній температурі додавали 1-Вос-піперазин (3,39г, 18,20ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (Pd₂(dba)₃) (3,49г, 38,10ммоль), трет-2,2'-біс(дифеніл)фосфіно-1,1'-бінафтил (BINAP) (4,27г, 68,60ммоль) і трет-бутоксид натрію (2,04г, 21,30ммоль). Суміш дегазували, наповнювали N₂, дегазували і нагрівали при 80°C протягом 1,5год.

Суміш розбавляли етилацетатом, додавали целіт і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. Суміш фільтрували через подушку силікагелю і подушку промивали додатковими кількостями етилацетату. Об'єднаний розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали на колонці з силікагелем, використовуючи суміш гексани-етилацетат (5:1) як елюент, з отриманням трет-бутилового ефіру 4-(2-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазин-1-карбонової кислоти (2,30г, 42%) у вигляді масла. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,35 (м, 2Н), 7,22 (д, 1Н), 3,62 (ушир, с, 4Н), 3,05 (ушир, с, 4Н), 1,55 (с, 9Н).

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(2-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазин-1-карбонової кислоти (2,0г, 5,49ммоль) в дихлорметані (15мл), що перемішується, охолоджену до 0°C, додавали трифтороцтову кислоту (6,26г, 54,90ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і видаляли у вакуумі розчинник. До залишку додавали ефір і тверду речовину, що утворилася, відфільтровували з отриманням проміжної сполуки (1,1г, 55%) під безпосередньо вище вказаною назвою. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,85 (ушир, с, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 7,30 (м, 1Н), 7,25 (с, 4Н), 7,20 (с, 4Н).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи проміжну сполуку 1-(2-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,65г, 71%). ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,65 (с, 1Н), 7,40-7,20 (м, 3Н), 6,40 (д, 1Н), 4,25 (т, 2Н), 3,15 (ушир, с, 4Н), 2,85 (т, 2Н), 2,70 (ушир, с, 4Н), 2,45 (т, 2Н), 1,80 (м, 2Н), 1,65 (м, 2Н). МС ES: m/z 483,01 (М+Н)⁺ (точна маса: 482,17).

Приклад А8 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2,3-дихлор-4-фторфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 467,1 (точна маса: 466,13).

Приклад А9 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2-хлор-4-фторфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 433,2 (точна маса: 432,17).

Приклад А10 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2-хлорфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 415,2 (точна маса: 414,18).

Приклад А11 - Синтез 7-{4-[4-(біфеніл-2-іпіперазин-1-іл)бутоксй]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-біфеніл-2-іпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 457,3 (точна маса: 456,25).

Приклад А12 - Синтез 7-{4-[4-(2,5-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2,5-дихлорфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,399г, 82%). МС: АРСІ: М+1: 449,1 (точна маса: 448,14).

Приклад А13 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-4-фтор-5-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2-хлор-4-фтор-5-метилфеніл)піперазингидрохлорид, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,277г, 57%). МС: АРСІ: М+1: 447,2 (точна маса: 446,19).

Приклад А14 - Синтез 7-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,358г, 77%). МС: АРСІ: М+1: 429,2 (точна маса: 428,20).

Приклад А15 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-4-фтор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксї}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2-хлор-4-фтор-3-метилфеніл)піперазингідрохлорид, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,463г, 96%). МС: АРСІ: М+1: 447,2 (точна маса: 446,19).

Приклад А16 - Синтез 7-{4-[4-(3-етилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксї}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(3-етилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 409,2 (точна маса: 408,25).

Приклад А17 - Синтез 7-{4-[4-(3-хлор-2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]бутоксї}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку 1-(3-хлор-2-метоксифеніл)піперазин отримували таким чином. Розчин 2,6-дихлоранізолу (1,55мл, 11,30ммоль) в сухому толуолі (40мл) дегазували протягом 10хв., продуваючи розчин азотом. Отриманий розчин потім додавали через канюлю в колбу, що містить Вос-піперазин (3,16г, 16,90ммоль), Cs₂CO₃ (5,15г, 15,80ммоль), Pd₂(dba)₃ (414мг, 0,452ммоль, 4мол.%) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл (356мг, 0,904ммоль, 8мол.%) в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом ночі (16год.). МС показував невеликий пік продукту і великий пік Вос-піперазину. ТШХ (10% EtOAc/Hex) показувала пляму продукту. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури і додавали Et₂O. Суміш фільтрували через целіт, промиваючи Et₂O. Фільтрат промивали 3 рази 0,5М лимонною кислотою (для видалення надмірного Вос-піперазину) і один раз насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували з отриманням коричневого масла. Очищення SiO₂ хроматографією (10% EtOAc/гексани) дало трет-бутиловий ефір 4-(3-хлор-2-метоксифеніл)піперазин-1-карбонової кислоти у вигляді біло-жовтої твердої речовини (278мг, 8%).

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(3-хлор-2-метоксифеніл)піперазин-1-карбонової кислоти (273мг, 0,835ммоль) в CH₂Cl₂ (4мл) додавали ТФО (4мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували з отриманням червонувато-коричневого масла. Очищення SiO₂ хроматографією (10% MeOH/CH₂Cl₂ з 1% NH₄OH) дало 1-(3-хлор-2-метоксифеніл)піперазин у вигляді біло-жовтої твердої речовини і масла (137мг, 0,604ммоль, 72%). МС: АРСІ: М+1: 227,1 (точна маса: 226,09).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(3-хлор-2-метоксифеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 445,2 (точна маса: 444,19).

Приклад А18 - Синтез 7-{4-[4-(3-метил-2-феноксифеніл)піперазин-1-іл]бутоксї}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(3-метил-2-феноксифеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 487,2 (точна маса: 486,26).

Приклад А19 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-диметоксифеніл)піперазин-1-іл]бутоксї}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2,3-диметоксифеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 441,6 (точна маса: 440,24).

Приклад А20 - Синтез 7-{4-[4-(2-етоксифеніл)піперазин-1-іл]бутоксї}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2-етоксифеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (475мг, 87%). МС: АРСІ: М+1: 425,2 (точна маса: 424,25).

Приклад А21 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-3-етоксифеніл)піперазин-1-іл]бутоксї}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 2-хлор-3-етоксинітробензол, отримували таким чином. Завись 2-хлор-3-нітрофенолу (5г, 28,8ммоль), карбонату калію (4,0г, 28,8ммоль) і йодетану (4,8мл, 60ммоль) в ацетонітрилі (100мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 6год. Після охолодження видалляли фільтруванням солі і фільтрат концентрували до твердої речовини. Тверду речовину розтирали в діетиловому ефірі (100мл). Тритурат концентрували з отриманням першої проміжної сполуки (6,5г). Протонний ЯМР показав спектр, що відповідає спектру структури даної сполуки.

Другу проміжну сполуку, 2-хлор-3-етоксіанілін, отримували таким чином. До розчину 2-хлор-3-етоксинітробензолу (6,5г, 28,8ммоль), води (50мл) і крижаної оцтової кислоти (16,5мл) в метанолі (200мл) додавали Fe порошок (16,1г, 28,8ммоль). Завись нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 90 хвилин, охолоджували і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі до твердої речовини, яку розтирали у воді (~100мл) з отриманням солі оцтової кислоти необхідного продукту. Отриману сіль, яка була лише помірно розчинною у воді, перетворювали у вільну основу NaHCO₃ і екстрагували CHCl₃, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням другої проміжної сполуки (5г). МС: АРСІ: М+1: 171,9 (точна маса: 171,05).

Третю проміжну сполуку, 1-(2-хлор-3-етоксифеніл)піперазин, отримували таким чином. Суміш 2-хлор-3-етоксіаніліну (3,0г, 17,5ммоль) і біс(2-хлоретил)амінгідрохлориду (3,12г, 17,5ммоль) нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником в хлорбензолі (20мл) протягом 48год. До охолодженого розчину додавали діетиловий ефір (200мл) з отриманням крижкої твердої речовини, яку збирали фільтруванням. Водний розчин отриманого матеріалу обробляли насиче-

ним NaHCO_3 , екстрагували CHCl_3 , сушили над Na_2SO_4 і концентрували до масла, яке очищали хроматографією (MPLC, 15% MeOH в CHCl_3) з отриманням третьої проміжної сполуки (3,5г, 14,6ммоль, 83%) у вигляді масла. МС: АРСІ: М+1: 241,1 (точна маса: 240,10).

Нарешті розчин 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,4г, 1,17ммоль) і 1-(2-хлор-3-етоксифеніл)піперазину (0,445г, 1,85ммоль) в 1,2-дихлоретані (30мл) перемішували протягом 15хв., після чого додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,46г, 2,17ммоль) у вигляді порошку. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18год. і гасили насиченим NaHCO_3 і H_2O . Суміш екстрагували CHCl_3 . Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , H_2O і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням масла. Очищення рідинною хроматографією (1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало продукт у вигляді білої піни. Розтирання отриманої піни в мінімальній кількості діетилового ефіру дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білих кристалів (300мг, 0,655ммоль, 56%). Т. пл. 110-112°C. МС: АРСІ: М+1: 459,2 (точна маса: 458,21).

Приклад А22 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

1-(2-Хлор-3-метоксифеніл)піперазин отримували по методиці для 1-(2-хлор-3-етоксифеніл)піперазину в прикладі А21.

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А21, використовуючи 1-(2-хлор-3-метоксифеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 445,6 (точна маса: 444,19).

Приклад А23 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-3-ізопропоксифеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

1-(2-Хлор-3-ізопропоксифеніл)піперазин отримували по методиці для 1-(2-хлор-3-етоксифеніл)піперазину в прикладі А21.

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А21, використовуючи 1-(2-хлор-3-ізопропоксифеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 473,2 (точна маса: 472,22).

Приклад А24 - Синтез 7-{4-[4-(3-метокси-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(3-метокси-2-метилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 425,2 (точна маса: 424,25).

Приклад А25 - Синтез 7-{4-[4-(5-хлор-2-ізопропоксифеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

До суспензії 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,241г, 1,02ммоль, 1екв.) і 1-(5-хлор-2-ізопропоксифеніл)піперазину (0,382г, 1,13ммоль, 1,1екв.) в дихлоретані (5мл) додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,583г, 2,75ммоль, 2,67екв.). Зависі давали можливість перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі (18год.). Аналіз

ВЕРХ показував, що реакція в основному закінчена. Суміш розбавляли EtOAc і гасили насиченим NaHCO_3 . Органічну фазу потім промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (100% EtOAc) і подальше утворення HCl солі з використанням 1н. HCl в ефірі дали вказану в заголовку сполуку (0,219г, 25%). МС: АРСІ: М+1: 473,2 (точна маса: 472,22).

Приклад А26 - Синтез 7-{4-[4-(2-ізопропоксифеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Методика відновного амінування, описана вище в прикладі А25, з використанням 1-(2-ізопропоксифеніл)піперазину дала вказану в заголовку сполуку (0,152г, 32%). Аналіз на CHN дав: С, 67,72; Н, 7,81; N, 12,55. Вказані дані обчислені для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ плюс 0,13 H_2O (залишковий розчинник).

Приклад А27 - Синтез 7-{4-[4-(2-ізобутоксифеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Методика відновного амінування, описана вище в прикладі А25, з використанням 1-(2-ізобутоксифеніл)піперазину дала вказану в заголовку сполуку (0,177г, 37%). Аналіз на CHN дав: С, 63,22; Н, 7,65; N, 11,19. Вказані дані обчислені для $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3 \times 1,05\text{HCl}$.

Приклад А28 - Синтез 7-{4-[4-(2-ацетил-3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-(2-хлор-6-піперазин-1-ілфеніл)етанон, отримували таким чином. У 250мл колбу додавали піперазин (72г, 0,834ммоль) і 1-(2-хлор-6-фторфеніл)етанон (24г, 0,139ммоль) з подальшим нагріванням до 120°C протягом 2 годин. Надмірний піперазин потім відганяли з колби у вакуумі з отриманням коричневого масла, яке затвердівало. Отримане масло (10г) очищали хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол 98:2) з отриманням проміжної сполуки (4,89г).

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, 1-(2-хлор-6-піперазин-1-ілфеніл)етанон зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки, т. пл. 115°C. МС: АРСІ: М+1: 457,2 (точна маса: 456,19).

Приклад А29 - Синтез 7-{4-[4-(3-хлор-2-етилфеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, гідрохлорид 1-(3-хлор-2-етилфеніл)піперазину, отримували таким чином. До 1-(2-хлор-6-піперазин-1-ілфеніл)етанону (2,45г, 10,3ммоль) додавали трифтороцтову кислоту (18г) і триетилсілан (18г) з подальшим кип'ятінням із зворотним холодильником протягом 5 годин. Після охолодження розчин упарювали і залишок суспендували у воді. Доводили рН до 13 додаванням 4н. NaOH з подальшим екстрагуванням діетиловим ефіром. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і упарювали з отриманням

жовтого масла, яке дистильовали і кристалізували у вигляді гідрохлориду з ефірного розчину додаванням ефірної HCl.

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, гідрохлорид 1-(3-хлор-2-етилфеніл)піперазину зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 443,2 (точна маса: 442,21).

Приклад А30 - Синтез 7-{4-[4-(2-ацетил-3-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(2-ацетил-3-фторфеніл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. До ацетонітрилу (100мл) додавали бос-піперазин (28,63г, 0,153моль), 2,6-дифторацетофенон (24г, 0,154моль), карбонат калію (53г, 0,384моль) і фторид калію (8,93г, 0,154моль) з подальшим нагріванням до 100°C протягом 24 годин. Концентрування розчину у вакуумі дало суміш твердих частинок, які виділяли фільтруванням. Першу проміжну сполуку отримували перекристалізацією з етилацетату, т. пл. 88°C.

Другу проміжну сполуку, 1-(2-фтор-6-піперазин-1-ілфеніл)етанон, отримували таким чином. До дихлорметану (10мл) додавали трет-бутиловий ефір 4-(2-ацетил-3-фторфеніл)піперазин-1-карбонової кислоти з отриманням розчину. Додавали трифтороцтову кислоту (2,12г) з подальшим перемішуванням при 25°C протягом 3 годин. Суміш упарювали і залишок розчиняли в діетиловому ефірі і воді. Потім доводили рН до 13 додаванням 4н. NaOH і ефірну фазу декантували. Ефірну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,09г), т. пл. 64°C.

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, 1-(2-фтор-6-піперазин-1-ілфеніл)етанон зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 441,3 (точна маса: 440,22).

Приклад А31 - Синтез 7-{4-[4-(2-етил-3-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, гідрохлорид 1-(2-етил-3-фторфеніл)піперазину, отримували таким чином. До 4-(2-ацетил-3-фторфеніл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2,0г, 6,2ммоль) додавали трифтороцтову кислоту (10,6г) і триетилсілан (7,2г) з подальшим нагріванням при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 5 годин. Після охолодження розчин упарювали і залишок суспендували у воді. Доводили рН до 13 додаванням 4н. NaOH з подальшим екстрагуванням діетиловим ефіром. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і упарювали з отриманням жовтого масла, яке дистильовали і кристалізували у вигляді гідрохлори-

ду з ефірного розчину додаванням ефірної HCl з отриманням проміжної сполуки (0,907г).

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, гідрохлорид 1-(2-етил-3-фторфеніл)піперазину зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 427,2 (точна маса: 426,24).

Приклад А32 - Синтез 7-{4-[4-(3-ацетил-2-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 1-(3-аміно-2-хлорфеніл)етанон, отримували таким чином. До ТГФ (400мл) додавали 1-(2-хлор-3-нітрофеніл)етанон (13,1г, 0,65,6ммоль, [European Journal of Medicinal Chemistry, 1989, 24, 479-84]) і потім нікель Ренея (2,0г) і доводили тиск до 25 фунтів на кв. дюйм газоподібним воднем протягом 24 годин. Суміш фільтрували і упарювали до масла. Масло ресуспендували у воді і діетиловому ефірі, фільтрували і органічну фазу декантували. Додавання гексану дало кристалічну тверду речовину, яку відфільтровували і сушили у вакуумі з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді твердої речовини (9,3г).

Другу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(3-ацетил-2-хлорфеніл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. По методиці, подібній до методики отримання 1-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен-1-іл)піперазину, 1-(3-аміно-2-хлорфеніл)етанон перетворювали в неочищений 1-(2-хлор-3-піперазин-1-ілфеніл)етанон (8,51г, 35,6ммоль), до якого додавали ди-трет-бутилоксикарбонат (7,78г, 35,6ммоль) у вигляді розчину в дихлорметані (40мл). Через 2 години суміш концентрували і очищали хроматографією на силікагелі, елюючи дихлорметаном і етилацетатом, з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді масла (4,96г).

Третю проміжну сполуку, трифторацетат 1-(2-хлор-3-піперазин-1-ілфеніл)етанону, отримували таким чином. До дихлорметану (10мл) додавали трет-бутиловий ефір 4-(3-ацетил-2-хлорфеніл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,01г, 2,98ммоль) і потім трифтороцтову кислоту (0,5мл). Суміш перемішували при 25°C протягом 2 годин і видаляли випарюванням розчинника з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді масла.

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, трифторацетат 1-(2-хлор-3-піперазин-1-ілфеніл)етанону зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки, т. пл. 138-139°C. МС: АРСІ: М+1: 457,2 (точна маса: 456,19).

Приклад А33 - Синтез 7-{4-[4-(3-ацетилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(3-піперазин-1-ілфеніл)етанон, з отриманням вказаної в заголо-

вку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 423,2 (точна маса: 422,23).

Приклад А34 - Синтез 7-{4-[4-(2-ацетилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2-піперазин-1-ілфеніл)етанон, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 423,3 (точна маса: 422,23).

Приклад А3 5 - Синтез 7-{4-[4-(2-етилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2-етилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 409,2 (точна маса: 408,25).

Приклад А36 - Синтез 7-{4-(4-отолілпіперазин-1-іл)бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2-метилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 395,2 (точна маса: 394,24).

Приклад А37 - Синтез 7-{4-[4-(2-трифторметилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2-трифторметилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 449,2 (точна маса: 448,21).

Приклад А38 - Синтез 7-{4-[4-(3-трифторметилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(3-трифторметилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 449,3 (точна маса: 448,21).

Приклад А39 - Синтез 7-{4-(4-фенілпіперазин-1-іл)бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-фенілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 381,1 (точна маса: 380,22).

Приклад А40 - Синтез 7-{4-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(4-фторфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 399,4 (точна маса: 398,21).

Приклад А41 - Синтез 7-{4-[4-(2,4-дифторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2,4-дифторфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 417,2 (точна маса: 416,20).

Приклад А42 - Синтез 7-{4-[4-[2-(1,1-дифторетил)феніл]піперазин-1-іл]бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 1-бром-2-(1,1-дифторетил)бензол, отримували таким чином. Розчин 1-(2-бромфеніл)етанону (3,98г, 20ммоль) в DAST (5,3мл, 40ммоль) нагрівали при 55°C протягом 48год., охолоджували до кімнатної температури, розбавляли CCl₄ (20мл) і виливали на лід (100г). Суміш екстрагували CCl₄ (2×40мл). Об'єднані органічні фази сушили, концентрували і очищали хроматографією на силікагелі з отриманням першої проміжної сполуки (2,2г, 50%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,60 (м, 2H), 7,45 (т, 1H), 7,20 (м, 1H), 2,05 (т, 3H).

Другу проміжну сполуку, 1-[2-(1,1-дифторетил)феніл]піперазин, отримували таким чином. У суміш 1-бром-2-(1,1-дифторетил)бензолу (1,3г, 5,91ммоль), піперазин (0,64г, 7,39ммоль), Pd₂(dba)₃ (1,30г, 1,42ммоль), BINAP (0,82г, 2,63ммоль), NaOtBu (0,80г, 8,30ммоль) в толуолі (40мл) барботували газоподібний N₂ протягом 10хв. Суміш потім нагрівали при 110°C протягом 2год., охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc (300мл), фільтрували через подушку целіту і концентрували. Залишок обробляли 1н. HCl до pH=2 і промивали ефіром (2×50мл). Водну фазу підключували KK₂CO₃ до pH=11 і екстрагували CH₂Cl₂ (3×50мл). Об'єднані органічні фази сушили і концентрували з отриманням другої проміжної сполуки (0,80г, 60%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,60 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 3,00 (м, 4H), 2,90 (м, 4H), 2,10 (т, 3H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-[2-(1,1-дифторетил)феніл]піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,48г, 91%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 10,40 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,35 (м, 1H), 6,40 (д, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,30-3,00 (м, 8H), 2,80 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,10 (т, 3H), 1,90-1,70 (м, 4H).

Приклад А43 - Синтез 7-{4-(4-піридин-2-іліпіперазин-1-іл)бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-піридин-2-іліпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 382,1 (точна маса: 381,22).

Приклад А44 - Синтез 7-{4-[4-(6-метилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

До суспензії бісгідрохлориду 1-(6-метилпіридин-2-іл)піперазину (0,77г, 3,08ммоль) в дихлоретані (10мл) додавали Et₃N (1,0мл, 7,17ммоль) і суміш перемішували протягом 30хв. Додавали 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід (0,85г, 3,63ммоль) у вигляді розчину в дихлоретані (3мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. Додавали NaBH(OAc)₃ (1,1г, 5,2ммоль) у вигляді твердої речовини і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. Реакційну суміш вливали в EtOAc і промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим роз-

чином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували. Залишок розподіляли між EtOAc і водною лимонною кислотою з рН 4,5. Продукт направляли у водний шар вибірково понад домішок. Водний шар нейтралізували твердим NaHCO_3 до рН 8 і екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді липкої піни (0,77г). Піну розчиняли в Et_2O і обробляли безводним газоподібним HCl з отриманням білого осаду. Суміш фільтрували, промивали Et_2O і гексанами і сушили з отриманням білої твердої речовини (616мг). МС: АРСІ: М+1: 396,1 (точна маса: 395,23).

Приклад А45 - Синтез 7-{4-[4-(6-етилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

До розчину 1-(6-етилпіридин-2-іл)піперазину, (0,41г, 2,13ммоль) в дихлоретані (15мл) додавали Et_3N (0,22г, 2,13ммоль) і суміш перемішували протягом 5хв., додавали 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід (0,50г, 2,13ммоль) у вигляді розчину в дихлоретані (3мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. Додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,63г, 3,00ммоль) у вигляді твердої речовини і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш гасили насиченим NaHCO_3 і екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (Biotage 40М, градієнтне елюювання 100% CH_2Cl_2 - 99% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді липкої білої піни (413мг, 1,01ммоль, 47%). Піну розчиняли в Et_2O і обробляли безводним газоподібним HCl з отриманням білого осаду. Суміш фільтрували і сушили з отриманням білого порошку (287мг). МС: АРСІ: М+1: 410,3 (точна маса: 409,25).

Приклад А46 - Синтез 7-{4-[4-(6-циклопропілпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Суміш 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,47г, 2,0ммоль) і 1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)піперазину (0,41г, 2,0ммоль) в дихлоретані (12мл) перемішували протягом 20хв. і додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,55г, 2,6ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5год. Реакційну суміш гасили насиченим NaHCO_3 і екстрагували Et_2O . Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (Biotage 12М, елюювання CHCl_3) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла. Масло розчиняли в Et_2O і обробляли безводним газоподібним HCl з отриманням осаду. Суміш фільтрували, промивали Et_2O і гексанами і сушили з отриманням білої твердої речовини (121мг). МС: АРСІ: М+1: 422,3 (точна маса: 421,25).

Приклад А47 - Синтез 7-{4-[4-(4-метилпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, гідрохлорид 4-метил-2-піперазин-1-ілпіримідину [US 6303603] зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 397,2 (точна маса: 396,23).

Приклад А48 - Синтез 7-{4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці прикладу А1, використовуючи гідрохлорид 1-нафталін-1-ілпіперазину. Очищення рідинною хроматографією (4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (595мг, 1,38ммоль). Піну розчиняли в Et_2O і додавали 1н. HCl в Et_2O (1,4мл). Отриманий білий осад збирали фільтруванням, промивали Et_2O і сушили з отриманням білої твердої речовини (600мг). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,69 (ушир, с, 1Н), 10,26 (с, 1Н), 8,10 (м, 1Н), 7,88 (м, 1Н), 7,63 (д, 1Н), 7,52-7,41 (м, 4Н), 7,14 (д, 1Н), 6,34 (д, 1Н), 4,20 (т, 2Н), 3,59 (м, 2Н), 3,39 (м, 4Н), 3,22 (м, 4Н), 2,75 (т, 2Н), 2,44 (т, 2Н), 1,87 (ушир.м, 2Н), 1,75 (м, 2Н). МС: АРСІ: М+1: 431,2 (точна маса: 430,24).

Приклад А49 - Синтез 7-{4-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці в прикладі А1, використовуючи 1-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин. Очищення рідинною хроматографією (0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (668мг, 1,53ммоль). Піну розчиняли в CH_3CN і тверда речовина випадала в осад, який збирали фільтруванням, промивали Et_2O і сушили з отриманням білої твердої речовини (657мг, 1,51ммоль, 52%). МС: АРСІ: М+1: 435,2 (точна маса: 434,27).

Приклад А50 - Синтез 7-{4-[4-(3-фтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(3-фтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,461г; 72%). МС: АРСІ: М+1: 453,3 (точна маса: 452,26).

Приклад А51 - Синтез 7-{4-[4-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 8-гідрокси-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он, отримували таким чином. Розчин нафталін-1,8-діолу (1,00г, 6,24ммоль, [J. Org. Chem. 2002, 67, 5190]) в етанолі (100мл) обробляли 10% Pd/C (вологий, 0,342г), потім гідрували при 50 фунтах на кв. дюйм H_2 протягом 3 годин. Суміш фільтрували через подушку целіту і подушку промивали етанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням коричневого масла. Масло очищали колонковою хроматографією (гексани/етилацетат, 7:1) з отриманням першої проміжної сполуки (0,760г, 78%) у вигляді жовтої рідини. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,44 (с, 1Н), 7,46 (т, 1Н), 6,80 (д, 1Н), 6,77 (д, 1Н), 2,90 (т, 2Н), 2,69 (т, 2Н), 2,05-1,98 (м, 2Н).

Другу проміжну сполуку, 8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти, отримували таким чином. Коричневий розчин, що охолоджується льодом 8-гідрокси-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-ону (0,76г, 4,68ммоль) в дихлорметані (25мл) обробляли хлоридом літію (0,20г, 4,72ммоль) і потім триетиламіном (0,65мл, 4,66ммоль). До суміші додавали по краплях трифторметансульфоновий ангідрид (0,8мл, 4,76ммоль). Після екзотермічного загасання реакції отриману суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, після чого гасили водою і екстрагували дихлорметаном. Екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням коричневого масла. Масло очищали колонковою хроматографією (гексани/етилацетат, 4:1) з отриманням другої проміжної сполуки (1,164г, 84%) у вигляді жовтої рідини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,52 (т, 1Н), 7,33 (д, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 3,04 (т, 2Н), 2,72 (т, 2Н), 2,20-2,10 (м, 2Н).

Третю проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. Тетрагідрофуран (20мл) дегазували азотом протягом 15 хвилин, потім обробляли 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфенілом (0,304г, 1,02ммоль) і дегазували протягом ще 5 хвилин. До отриманої суміші додавали 8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (3,00г, 10,20ммоль), Воспіперазин (2,279г, 12,20ммоль) і фосфат калію (3,03г, 14,27ммоль), а потім ацетат паладію (0,228г, 1,02ммоль) і отриману суміш дегазували азотом протягом 5 хвилин. Коричневу суспензію нагрівали при 80°C протягом 3 діб, потім охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Суспензію фільтрували через подушку целіту і подушку промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням коричневого масла. Масло очищали колонковою хроматографією (гексани/етилацетат, градієнт 7:1-3:1) з отриманням третьої проміжної сполуки (1,237г, 37%) у вигляді коричневого масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,34 (т, 1Н), 6,86 (т, 2Н), 3,70-3,62 (м, 4Н), 3,06-2,96 (м, 4Н), 2,94 (т, 2Н), 2,62 (т, 2Н), 2,10-2,00 (м, 2Н), 1,48 (с, 9Н).

Четверту проміжну сполуку, 8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он, отримували таким чином. Коричневий розчин трет-бутилового ефіру 4-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,089г, 3,30ммоль) в дихлорметані (10мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (5мл, 64,9ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Темний коричневий розчин концентрували у вакуумі з отриманням четвертої проміжної сполуки (1,03г, кількісний) у вигляді коричневого масла. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,69 (ушир, с, 2Н), 7,43 (т, 1Н), 6,96 (д, 2Н), 3,31-3,23 (м, 4Н), 3,16-3,11 (м, 4Н), 2,91 (т, 2Н), 2,54 (т, 2Н), 1,99-1,91 (м, 2Н).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,411г, 61%). ^1H ЯМР

(400МГц, CDCl_3): δ 7,53 (ушир, с, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 7,32 (д, 1Н), 6,88 (д, 1Н), 6,81 (д, 1Н), 6,35 (д, 1Н), 4,22 (д, 2Н), 3,14-3,05 (м, 4Н), 2,92 (д, 2Н), 2,85 (д, 2Н), 2,75-2,67 (м, 4Н), 2,67-2,59 (м, 4Н), 2,49 (т, 2Н), 2,08-2,00 (м, 2Н), 1,84-1,75 (м, 2Н), 1,75-1,66 (м, 2Н). МС ES: 449,26 (M+H)⁺ (точна маса: 448,25).

Приклад А52 - Синтез 7-{4-[4-(7,7-диметил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(7,7-диметил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. До перемішаного розчину сполуки трет-бутилового ефіру 4-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,25г, 4,1ммоль) в безводному ТГФ (20мл) додавали MeI (2,33г, 16,4ммоль, 4,0екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали трет-бутоксид калію (1,4г, 12,3ммоль, 3,0екв.). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 30хв. ТШХ показувала, що реакція не закінчена. Додавали надмірний MeI (1,0мл) і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом ще однієї години. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням першої проміжної сполуки (1,20г, 88%) у вигляді темно-жовтого густого масла, яке переносили на наступну стадію без додаткового очищення. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 7,30 (т, 1Н), 6,90 (м, 2Н), 3,70 (м, 4Н), 3,00 (ушир, с, 4Н), 3,95 (т, 2Н), 1,90 (т, 2Н), 1,50 (с, 9Н), 1,20 (с, 6Н); ES МС: 359,23 (точна маса: 358,23).

Другу проміжну сполуку, 2,2-диметил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он, отримували таким чином. Охолоджуваний розчин трет-бутилового ефіру 4-(7,7-диметил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,60г, 1,8ммоль) в дихлорметані (10,0мл) обробляли ТФО (5,0мл) і перемішували протягом 2год. при кімнатній температурі. Розчинники видаляли при зниженому тиску і очищали колонковою хроматографією, елюючи 5% метанолом в дихлорметані, з отриманням другої проміжної сполуки (0,50г, 77%) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 9,80 (ушир, с, 2Н), 7,30 (т, 1Н), 6,90 (м, 2Н), 3,50 (ушир, с, 4Н), 3,30 (ушир, с, 4Н), 3,00 (т, 2Н), 1,90 (т, 3Н), 1,20 (с, 6Н); ES МС: 259,14 (точна маса: 258,17).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 2,2-диметил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,20г, 60%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 7,80 (ушир, с, 1Н), 7,40-7,20 (м, 2Н), 6,90 (д, 1Н), 6,85 (д, 1Н), 6,40 (д, 2Н), 4,30 (м, 2Н), 3,10 (ушир, с, 4Н), 3,00-2,80 (м, 4Н), 2,80-2,60 (м, 6Н), 2,50 (т, 2Н), 1,90-1,60 (м, 6Н), 1,15-1,05 (м, 6Н); ES МС: 477,25 (точна маса: 476,28).

Приклад А53 - Синтез 7-{4-[4-(7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-(7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. 2,2-Диметил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он (0,60г, 1,8ммоль) розчиняли в $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (6,0мл) і додавали триетилсилан (1,8мл, 10,8ммоль, 6,0екв.). Реакційну суміш нагрівали в герметично закупореній пробірці при 90°C протягом 6 год. Закупорену пробірку охолоджували і до реакційної суміші додавали надмірний ефір. Білий осад, що утворився, збирали фільтруванням. Проміжний продукт (0,40г, кількісний) використовували на наступній стадії без очищення. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 7,60 (д, 1H), 7,20 (м, 2H), 4,00 (м, 2H), 3,80 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,90 (т, 2H), 2,65 (с, 2H), 1,60 (т, 2H). ES MS: 245,17 (точна маса: 244,19).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 7,80 (ушир, с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,90 (м, 2H), 6,40 (д, 1H), 4,15 (т, 2H), 2,95-2,45 (м, 16H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,50 (т, 2H), 1,25 (т, 2H), 1,00 (с, 6H). ES MS: 463,28 (точна маса: 462,30).

Приклад А54 - Синтез 7-{4-[4-(7,7-дифтор-8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксиди}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(7,7-дифтор-8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. 1М LiHMDS в ТГФ (38,5мл, 38,5ммоль) охолоджували до -78°C і додавали по краплях трет-бутиловий ефір 4-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (3,64г, 11ммоль) в ТГФ (8мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2,5 год. і повторно охолоджували до -78°C . Додавали по краплях N-фторбензолсульфонілід (12,14г, 38,5ммоль) в ТГФ (25мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений розчин NH_4Cl і суміш екстрагували Et_2O . Колонкова хроматографія оранжевого маслянистого матеріалу з елююванням сумішшю $\text{EtOAc}:\text{Hex}$ (2:8) з подальшою зміною до (2,5:7,5) дала першу проміжну сполуку (0,42г) у вигляді густого оранжевого масла разом з сумішшю вказаної в заголовку сполуки з монофторованою сполукою (1,69г). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,42 (т, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 3,72 (м, 4H), 3,16 (т, 2H), 3,11-2,96 (ушир, с, 4H), 2,56-2,42 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

Другу проміжну сполуку, 2,2-дифтор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-(7,7-дифтор-8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,42, 1,14ммоль) в метанолі (10мл) додавали по краплях ацетилхлорид (0,8мл, 11,46ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали у вакуумі і розтирання в діетиловому ефірі давало другу проміжну сполуку (0,31г, кількісн.) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 7,58 (т, 1H), 7,06 (д, 1H),

7,03 (д, 1H), 3,34 (м, 6H), 3,21 (м, 4H), 3,11 (м, 2H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 2,2-дифтор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 10,24 (с, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,22 (т, 2H), 3,62 (м, 2H), 3,41-3,03 (м, 11), 2,78 (т, 2H), 2,62-2,42 (м, 4H), 1,98-1,74 (м, 4H).

Приклад А55 - Синтез 7-{4-[4-(7,7-дифтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксиди}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(7,7-дифтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. Охолоджуваний льодом розчин трет-бутилового ефіру 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,720г, 2,20ммоль) в дихлорметані (10мл) обробляли біс(2-метоксietил)аміносіркатрифторидом (1мл, 5,40ммоль). Темно-коричневий розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш обережно розбавляли водою і екстрагували дихлорметаном. Екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням коричневого масла. Масло очищали колонковою хроматографією (гексани/етилацетат, 10:1) з отриманням першої проміжної сполуки (0,172г, 22%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,19 (т, 1H), 6,98-6,92 (м, 2H), 3,66-3,40 (м, 4H), 3,24 (т, 2H), 3,02 (т, 2H), 2,88-2,74 (м, 4H), 2,28-2,14 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

Другу проміжну сполуку, 1-(7,7-дифтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. Розчин метанолу (3мл), що охолоджується льодом, обробляли ацетилхлоридом (0,6мл), потім перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Додавали трет-бутиловий ефір 4-(7,7-дифтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,172г, 0,49ммоль) з отриманням прозорого жовтого розчину, який згодом повільно мутнів. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, суспензію розбавляли діетиловим ефіром і другу проміжну сполуку (0,141г, кількісний) збирали вакуумним фільтруванням у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 9,04 (ушир, с, 2H), 7,21 (т, 1H), 7,02-6,97 (м, 2H), 3,34-3,20 (м, 6H), 3,06-2,92 (м, 6H), 2,30-2,14 (м, 2H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(7,7-дифтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,271г, 92%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,57 (ушир, с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,17 (т, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,36 (д, 1H), 4,23 (т, 2H), 3,22 (т, 2H), 3,01 (т, 2H), 2,95-2,83 (м, 6H), 2,70-2,58 (м, 6H), 2,49 (т, 2H), 2,26-2,13 (м, 2H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,74-1,64 (м, 2H). ES MS: 471,26 ($\text{M}+\text{H}^+$) (точна маса: 470,25).

Приклад А56 - Синтез 7-{4-[4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 1-(7-метокси-5,8-дигідронафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. Аміак (30мл) збирали в 3-горлій 125мл круглодонній колбі при -78°C. До нього додавали послідовно ізопропанол (7мл), 1-(7-метоксинафталін-1-іл)піперазин, (3,0г, 8,43ммоль) і тетрагідрофуран (7мл). До темно-коричневого розчину додавали металевий натрій (7,95мг, 35ммоль) порціями протягом 10 хвилин. Блakitний розчин перемішували при -78°C протягом 1 години, потім нагрівали до кімнатної температури протягом 2 годин. Додавали воду (150мл) і суміш перемішували 10 хвилин і сірий осад відфільтровували і промивали водою (2×20мл) з отриманням першої проміжної сполуки (1,47г, 71%) у вигляді сірої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 7,22 (т, 1Н), 6,80-6,65 (м, 2Н), 4,63 (т, 1Н), 3,55 (с, 3Н), 3,80-3,70 (м, 2Н), 3,65-3,55 (м, 3Н), 2,86 (т, 4Н), 2,70 (т, 4Н).

Другу проміжну сполуку, 7-{4-[4-(7-метокси-5,8-дигідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. 1-(7-Метокси-5,8-дигідронафталін-1-іл)піперазин (329мг, 1,35ммоль) і 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід (300мг, 1,28ммоль) розчиняли в дихлоретані (10мл). Триетиламін (329мг, 3,85ммоль) додавали і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (285мг, 1,35ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години. Суміш гасили водою (20мл) і екстрагували дихлорметаном (20мл). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (20мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Неочищену тверду речовину очищали колонковою хроматографією (5:95 метанол/етилацетат) з отриманням другої проміжної сполуки (330мг, 56%) у вигляді білої піни. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,55 (с, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 7,17 (т, 1Н), 7,00-6,85 (м, 2Н), 6,38 (д, 1Н), 4,80 (т, 1Н), 4,20 (т, 2Н), 3,60 (с, 3Н), 3,50-3,45 (м, 2Н), 3,44-3,38 (м, 2Н), 3,00-2,90 (м, 4Н), 2,88 (т, 2Н), 2,70-2,50 (м, 6Н), 2,50-2,40 (м, 2Н), 1,85-1,55 (м, 4Н).

7-{4-[4-(7-Метокси-5,8-дигідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (325мг, 0,704ммоль) розчиняли в етанолі (5мл) і 10% HCl (1мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім гасили насиченим бікарбонатом натрію (10мл) і екстрагували етилацетатом (20мл). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (20мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Неочищену тверду речовину очищали колонковою хроматографією (2:98 метанол/етилацетат) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (180мг, 57%) у вигляді білої піни. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,60 (с, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 7,20 (т, 1Н), 7,02-6,96 (м, 2Н), 6,36 (д, 1Н), 4,20 (т, 2Н), 3,60 (с, 2Н), 2,06 (т, 2Н), 3,00-2,80 (м, 6Н), 2,80-2,40 (м, 10Н), 1,80-1,60 (4Н); MC ES+ 449,06 (M+H)⁺ (точна маса: 448,25).

Приклад А57 - Синтез 7-{4-[4-(7-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

До розчину 7-{4-[4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,24г, 0,54ммоль) в метанолі (5мл) додавали порціями NaBH₄ (0,081г, 2,14ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. і гасили насиченим розчином NH₄Cl і сполуку екстрагували CH₂Cl₂ (2×20мл). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (20мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і упарювали. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (10% метанол в етилацетаті) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,16г, 67%) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,54 (с, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 7,12 (т, 1Н), 6,93-6,85 (м, 2Н), 6,35 (д, 1Н), 4,23 (т, 2Н), 4,14-4,09 (м, 1Н), 3,20-3,19 (м, 1Н), 3,02-2,83 (м, 8Н), 2,66-2,47 (м, 10Н), 1,83-1,67 (м, 6Н). ES MC: 451,27 (M+H)⁺ (точна маса: 450,26).

Приклад А58 - Синтез 7-{4-[4-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 5-аміно-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он, отримували таким чином. 5-Нітро-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он [Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 481] розчиняли в ТГФ (400мл) і додавали RaNi (3г) з подальшим підвищенням тиску в реакційній посудині до 100 фунтів на кв. дюйм газоподібним воднем. По закінченні розчин упарювали у вакуумі з отриманням твердої речовини, яку кристалізували з суміші дихлорметан/гексан з отриманням першої проміжної сполуки (16,54г). Т. пл. 118-120°C.

Другу проміжну сполуку, 3-[2-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іламіно)етил]оксазолідин-2-он, отримували таким чином. У відповідності зі способом, описаним в літературі [Tetrahedron Lett. 1994, 35, 7331], до ацетонітрилу (300мл) додавали 5-аміно-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он (10г), карбонат цезію (30,0г) і 2-(2-оксооксазолідин-3-іл)етилловий ефір толуол-4-сульфонові кислоти (34г) в атмосфері азоту з подальшим нагріванням при 100°C протягом 48 годин. Видаляли у вакуумі розчинник і залишок розчиняли в дихлорметані і розбавляли насиченим розчином солі. Дихлорметанову фазу сушили над сульфатом натрію і активованому вугіллям. Фільтрат упарювали до масла (17,7г), яке кристалізувалось при стоянні. Багаторазовим розтиранням в діетиловому ефірі вибірково видаляли надмірні реагенти і домішки. Тверду речовину, що залишилася, розчиняли в дихлорметані і хроматографували на силікагелі (дихлорметан з градієнтом до 4% метанолу). Другу проміжну сполуку кристалізували з суміші діетиловий ефір/дихлорметан (8,8г).

Третю проміжну сполуку, 5-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он, отримували таким чином. 3-[2-(5-Оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іламіно)етил]оксазолідин-2-он (8,6г) розчиняли в 200мл дихлорметану. Розчин барботували безводним газоподібним НВг з осадженням жовто-зеленого масла. Розчин упарювали до жовтої

крихкої піни. Піну нагрівали на масляній бані до 175°C протягом 1,5 год. Піну розплавляли і повторно пінили у вигляді крихкої піни з знегазовуванням. Отриману піну знову розплавляли і затверджували. Залишок розчиняли в 200 мл суміші (50:50) вода:дихлорметан. Розчин фільтрували, перемішували і дихлорметанову фазу декантували. рН водної фази доводили до 14 додаванням 4н. NaOH і суміш екстрагували дихлорметаном. Дихлорметановий розчин сушили над сульфатом натрію і фільтрували через коротку пробку силікагелю. Фільтрат упарювали до масла (7,7 г). Масло суспендували в діетиловому ефірі, фільтрували для видалення незначного нерозчинного матеріалу і барботували безводним газоподібним HCl з отриманням твердого осаду. Суспензію фільтрували, промивали ефіром і сушили у вакуумі з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді хлороводневої солі (5,55 г, 66%).

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, 5-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки, т. пл. 169-170°C. МС: APCI: M+1: 449,2 (точна маса: 448,25).

Приклад A59 - Синтез 7-[4-[4-(5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 5-бром-1,1-дифтор-1,2,3,4-тетрагідронафталін, отримували таким чином. Розчин 5-бром-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-ону (4,02 г, 17,86 ммоль) і біс(2-метоксietил)аміносиркотрифториду (6,5 мл, 35,25 ммоль) в герметично закупореному пластмасовому бутлі нагрівали при 65°C протягом ночі. Коричневий розчин розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний екстракт сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі до коричневого масла. Масло очищали колонковою хроматографією (гексан) з отриманням першої проміжної сполуки (1,749 г, 40%) у вигляді жовтої рідини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,78 (д, 1H), 7,68-7,60 (м, 1H), 7,18 (т, 1H), 2,85-2,79 (м, 2H), 2,31-2,19 (м, 2H), 2,06-1,98 (м, 2H).

Другу проміжну сполуку, 1-(5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. Жовтий розчин 5-бром-1,1-дифтор-1,2,3,4-тетрагідронафталіну (1,024 г, 4,14 ммоль) в толуолі (20 мл) дегазували азотом протягом 30 хвилин. Розчин обробляли 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілом (0,145 г, 0,41 ммоль) і потім піперазином (0,393 г, 4,56 ммоль), трет-бутоксидом натрію (0,600 г, 6,22 ммоль) і ацетатом паладію (0,093 г, 0,41 ммоль). Отриманий коричневий розчин дегазували азотом протягом 10 хвилин, потім нагрівали при 110°C протягом 1,5 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім фільтрували через подушку целіту. Подушку промивали дихлорметаном і фільтрат концентрували у вакуумі до коричневої рідини. Рідину розбавляли 3н. HCl до рН 1 і потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар викидали і водний

шар підлужували 2н. розчином КОН до рН 12. Водний шар екстрагували дихлорметаном і екстракти сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням другої проміжної сполуки (0,310 г, 30%) у вигляді коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,43 (д, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,11 (д, 1H), 3,06-2,97 (м, 4H), 2,97-2,88 (м, 6H), 2,36-2,22 (м, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу A1, використовуючи 1-(5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,310 г, 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,58 (ушир, с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,36 (д, 1H), 4,20 (т, 2H), 2,92 (т, 4H), 2,86 (т, 2H), 2,82-2,76 (м, 2H), 2,70-2,52 (м, 6H), 2,48 (т, 2H), 2,34-2,22 (м, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,74-1,65 (м, 2H). ES MS: 471,12 (M+H)⁺ (точна маса: 470,25).

Приклад A60 - Синтез 7-[4-(4-індан-4-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували процедурі в прикладі A1, використовуючи 1-індан-4-ілпіперазин. Очищення рідиною хроматографією (0-5% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (545 мг, 1,29 ммоль, 48%). Піну розчиняли в Et₂O і додавали 1н. HCl в Et₂O (1,3 мл). Отриманий білий осад збирали фільтруванням, промивали Et₂O і сушили з отриманням білої твердої речовини (563 мг). МС: APCI: M+1: 421,5 (точна маса: 420,25).

Приклад A61 - Синтез 7-[4-[4-(2-оксоіндан-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 4'-бром-1',3'-дигідроспіро[[1,3]діоксолан-2,2'-інден], отримували таким чином. До перемішаного розчину 4-броміндан-2-ону (2,20 г, 10,40 ммоль) в бензолі (60 мл) додавали етиленгліколь і моногідрат паратолуолсульфонових кислот (200 мг). Отриману суміш нагрівали при 110°C протягом 40 год. з використанням апарату Старка. Видаляли у вакуумі розчинник, додавали етилацетат і розчин промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим розчином солі. Розчин сушили (Na₂SO₄) і видаляли у вакуумі розчинник з отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,40 г, 90%) у вигляді рідини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,22 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,95 (м, 1H), 3,95 (с, 4H), 3,20 (с, 2H), 3,15 (с, 2H).

Другу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(1',3'-дигідроспіро[[1,3]діоксолан-2,2'-інден]-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. До розчину 4'-бром-1',3'-дигідроспіро[[1,3]діоксолан-2,2'-індену] (2,12 г, 8,35 ммоль) в толуолі (40 мл), що перемішується, при кімнатній температурі додавали 1-бос-піперазин (1,86 г, 10,0 ммоль), трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (Pd₂(dba)₃, 1,91 г, 2,08 ммоль), трет-2,2'-біс(дифеніл)фосфіно-1,1'-бінафтил (BINAP, 2,34 г, 3,76 ммоль) і карбонат цезію (4,08 г, 12,52 ммоль). Отриману суміш дегазували, наповнювали N₂, дегазували і нагрівали при 100°C протягом ночі.

Суміш розбавляли етилацетатом і фільтрували через подушку целіту. Фільтрат концентрували і залишок очищали хроматографією на силікагелі (4:1 гексани етилацетат) з отриманням другої проміжної сполуки (1,60г, 40%) у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,18 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,05 (с, 4H), 3,58 (м, 4H), 3,20 (с, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,95 (м, 4H), 1,50 (с, 9H).

Третю проміжну сполуку, 4-піперазин-1-ілндан-2-он, отримували таким чином. Суміш трифтороцтова кислота-вода (9:1, 50мл) додавали до трет-бутилового ефіру 4-(1',3'-дигідроспіро[1,3][діоксолан-2,2'-інден]-4'-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,65г, 4,58ммоль), охолодженого до 0°C. Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 3год. і видаляли у вакуумі розчинник. Додавали до залишку ефір і тверду речовину, що утворилася, відфільтровували з отриманням третьої проміжної сполуки (1,20г, 75%). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 7,30 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,30 (м, 4H), 3,20 (м, 4H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 4-піперазин-1-ілндан-2-он, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,55 (ушир, с, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,25 (т, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,25 (т, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,15 (ушир, с, 4H), 2,90 (т, 2H), 2,60 (м, 6H), 2,45 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,65 (м, 2H). MS ES: m/z 435,19 ($\text{M}+1$)⁺ (точна маса: 434,23).

Приклад А62 - Синтез 7-{4-[4-(2,2-дифторіндан-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 4-бром-2,2-дифторіндан, отримували таким чином. До перемішаного розчину 4-броміндан-2-ону (5,0г, 23,70ммоль) в дихлорметані (20мл), охолодженого до 0°C, додавали (діетиламіно)сіркотрифторид (DAST) (9,55г, 59,30ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляли додатковим дихлорметаном (50мл) і гасили крижаною водою. Органічний шар відділяли, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою, насиченим розчином солі і сушили (Na_2SO_4). Видаляли у вакуумі розчинник і залишок очищали на колонці з силікагелем, використовуючи гексани як елюент, з отриманням першої проміжної сполуки (2,54г, 46%) у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,40 (д, 1H), 7,15 (м, 2H), 3,49 (м, 4H).

Другу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(2,2-дифторіндан-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. До розчину 4-бром-2,2-дифторіндан (2,41г, 10,34ммоль) в толуолі (65мл), що перемішується, при кімнатній температурі додавали 1-бос-піперазин (2,31г, 12,42ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) [$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$] (2,37г, 2,58ммоль), трет-2,2'-біс(дифеніл)фосфіно-1,1'-бінафтил (BINAP) (2,90г, 4,66ммоль) і карбонат цезію (4,77г, 14,63ммоль). Суміш дегазували, наповнювали N_2 , дегазували і нагрівали при 80°C протягом 24год. Суміш розбавляли етилацетатом, фільтрували через подушку силікагелю і подушку промивали

додатковою кількістю етилацетату. Об'єднаний розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали на колонці з силікагелем, використовуючи як елюент суміш гексани:етилацетат (4:1), з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,40г, 40%) у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,25 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 3,60 (м, 4H), 3,35 (м, 4H), 2,95 (м, 4H), 1,45 (с, 9H).

Третю проміжну сполуку, 1-(2,2-дифторіндан-4-іл)піперазин, отримували таким чином. Розчин трет-бутилового ефіру 4-(2,2-дифторіндан-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,10г, 0,29ммоль) в метанолі (30мл) додавали до розчину ацетилхлориду (0,35г, 4,44ммоль) в метанолі (50мл), охолодженого до 0°C. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і видаляли у вакуумі розчинник. Діетиловий ефір додавали до залишку і отриману тверду речовину відфільтровували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,07г, 87%). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 7,50 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 3,45 (м, 4H), 3,35 (м, 4H), 3,15 (м, 4H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2,2-дифторіндан-4-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,360г, 69%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,60 (ушир, с, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,25 (т, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 4,26 (т, 2H), 3,35 (м, 4H), 3,15 (ушир, с, 4H), 2,85 (м, 4H), 2,65 (м, 6H), 2,45 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,65 (м, 1H). MS ES: m/z 457,10 ($\text{M}+1$)⁺ (точна маса: 456,23).

Приклад А63 - Синтез 7-{4-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклогептен-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 1-нітро-6,7,8,9-тетрагідробензоциклогептен-5-он, отримували таким чином. До 250г (1,56ммоль) 1-бензосуберсону в 5000-мл 4-горлій круглодонній колбі з входом для азоту, механічною мешалкою і термopарою додавали 1560мл хлороформу і 125г (1,56ммоль) нітрату амонію. Після охолодження розчину до -15°C додавали по краплях 780мл (1160г, 5,52ммоль) трифтороцтового ангідриду, утримуючи температуру нижче за -15°C. Утворювалась біла суспензія. Реакційну суміш перемішували при -15°C протягом 1год. і потім давали їй можливість зігріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 16год. Прозорий оранжевий розчин виливали на 7,8л води і потім екстрагували двома 4000-мл порціями дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивали 4000мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію і 4000мл насиченого розчину солі, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі з отриманням суміші матеріалів С-8 нітрації/С-6 нітрації/початкового матеріалу - 3:1:1. Даний матеріал об'єднували з матеріалом з 64-грамового і 250-грамового дослідів, розчиняли в приблизно 2,5л гептану і доводили майже до кипіння із зворотним холодильником. Твердий продукт при нагріванні ставав маслом. Для переведення масла в розчин додавали достатню кількість етилацетату. Розчину давали охолонути до кімнатної температури і постояти протягом ночі. Кристали, що утворилися на стінках колби, були визначені як такі, що скла-

далися в основному з С-8 ізомеру. Маткову рідину відділяли і концентрували у вакуумі з отриманням суміші матеріалів С-8 нітрації/С-6 нітрації/початкового матеріалу -1:1:0,7. Залишкову тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на 3000г діоксиду кремнію (завантаженого дихлорметаном і елююваного сумішшю 15% етилацетат-гептан) з отриманням 82,9г продукту. Отриманий матеріал перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат (з кількістю етилацетату, якраз достатньою, щоб утримувати продукт від випуску масла) з отриманням 51,0г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білдо-жовтих голчатих кристалів. Матеріал, отриманий з маткової рідини, потім перекристалізовували з отриманням ще 7,1г вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтих голчатих кристалів.

Другу проміжну сполуку, 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен-1-іламін, отримували таким чином. ТФО (10мл) додавали в 50мл колбу і охолоджували на бані із сумішшю CO₂/ацетон. Додавали 1-нітро-6,7,8,9-тетрагідробензоциклогептен-5-он (1,8г) і потім триетилсілан (10мл). Суміш нагрівали до 55°C. Через 5 годин суміш упарювали у високому вакуумі при 70°C до отримання залишку. Залишок розчиняли в гексані, фільтрували і промивали 2н. HCl. Гексановий шар промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію і упарювали до масла (2,7г), яке містило суміш продуктів. Отриманий матеріал розчиняли в метанолі і додавали 10% Pd/C (0,6г). Суміш тримали під тиском газоподібного водню до 50 фунтів на кв. дюйм протягом 2 годин, після чого суміш фільтрували і упарювали до масла (2,46г). Масло хроматографували на силікагелі (градієнт від 100% гексану до 60% етилацетату) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді масла, яке кристалізувалося з ефіру (0,66г), т. пл. 107-111°C.

Третю проміжну сполуку, 1-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен-1-іл)піперазин, отримували таким чином. У пробірку, що герметично закупорюється, вводили 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен-1-іламін (0,617г) і біс-дихлоретиламін HCl (1,3г). Додавали хлорбензол (3мл), гексанол (1мл) і діізопропілетиламін (2мл). Розчин нагрівали до 45°C протягом 3 годин, потім нагрівали до 95°C протягом ночі. Суміш упарювали з отриманням сиропу, який розчиняли в дихлорметані і промивали два рази водою. Дихлорметановий шар сушили над сульфатом натрію і упарювали до масла (0,88г). Масло хроматографували на силікагелі і перекристалізовували з суміші дихлорметану і ефіру з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,183г).

По методиці, подібній методиці інших прикладів вище, 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен-1-іламін (0,178г) зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді хлороводневої солі (0,109г). МС: APCI: M+1: 449,3 (точна маса: 448,26).

Приклад А64 - Синтез 7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперидин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

7-[4-(4-Нафталін-1-ілпіперидин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он отримували способом, подібним описаному в прикладі А1, з використанням гідрохлориду 4-нафталін-1-ілпіперидину. Очищення рідиною хроматографією (5% MeOH/CH₂Cl₂ з 0,8% NH₄OH) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (474мг, 1,10ммоль). Піну розчиняли в Et₂O/CH₂Cl₂ і додавали 1н. HCl в Et₂O (1,1мл). Отриманий білий осад збирали фільтруванням, промивали Et₂O і сушили з отриманням білої твердої речовини (466мг). МС: APCI: M+1: 430,4 (точна маса: 429,24).

Приклад А65 - Синтез 7-[4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-фтор-3,4-дигідронафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти, отримували таким чином. 7-Фтор-1-тетралон (1,0г, 6,10ммоль, отриманий у відповідності з [J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 386]) розчиняли в тетрагідрофурані (20мл), потім охолоджували до -78°C. До отриманого розчину додавали гексаметилдисілазан літію (7,32мл, 7,32ммоль, 1,0М в тетрагідрофурані) протягом 5 хвилин. Суміш перемішували при -78°C протягом 1 години і потім додавали однією порцією N-фенілтрифламід (2,62г, 7,32ммоль). Суміші давали зігрітися до кімнатної температури і перемішували її протягом 2 годин. Суміш упарювали, розчиняли в етилацетаті (20мл) і промивали 1н. гідроксидом натрію (20мл), водою (20мл) і насиченим розчином солі (20мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали у вакуумі. Неочищене масло фільтрували через коротку пробку силікагелю, елюювали сумішшю (9:1) гексан/етилацетат з отриманням першої проміжної сполуки (2,06г неочищеного продукту, кількісн.) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,20-7,10 (м, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,98-6,90 (м, 1H), 6,05 (д, 1H), 2,82 (т, 2H), 2,58-2,46 (м, 2H).

Другу проміжну сполуку, 7-фторнафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти, отримували таким чином. 7-Фтор-3,4-дигідронафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (2,06г, 6,96ммоль) розчиняли в діоксані (20мл) і додавали 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (2,37г, 10,44ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 36 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш упарювали у вакуумі до твердої речовини і очищали колонковою хроматографією (гексани) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,48г, 72%) у вигляді червоної твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,98-7,82 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,56-7,40 (м, 3H).

Третю проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. 7-Фторнафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (1,48г, 5,03ммоль) і 1-Вос-піперазин (1,13г, 6,04ммоль) розчиняли в толуолі

(10мл) і суміш дегазували протягом 30 хвилин. До отриманої суміші додавали 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл (176мг, 0,50ммоль), ацетат паладію (113мг, 0,50ммоль) і трет-бутоксид натрію (677мг, 7,04ммоль). Суміш перемішували при 80°C протягом 16 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш промивали водою (20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло фільтрували через коротку пробку силікагелю, елюючи сумішшю (3:1) гексани/етилацетат, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (900мг, 54%) у вигляді коричневого масла.

Четверту проміжну сполуку, 1-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. Трет-Бутиловий ефір 4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (900мг, 2,73ммоль) розчиняли в дихлорметані (10мл) і трифтороцтовій кислоті (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин потім розбавляли діетиловим ефіром. Тверду речовину відфільтровували і промивали діетиловим ефіром (2×20мл) з отриманням вказаної в заголовку сполуки як солі ТФО (415мг, 1,21ммоль, 44%) у вигляді сірого порошку. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,80 (с, 1H), 8,04 (т, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,44 (т, 2H), 7,24 (д, 1H), 3,40-3,30 (м, 4H), 3,20-3,00 (м, 4H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 10,25 (с, 1H), 8,00 (т, 1H), 7,80-7,60 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 3H), 7,20 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,20 (т, 2H), 3,06-2,90 (м, 4H), 2,80 (т, 2H), 2,80-2,60 (м, 4H), 2,50-2,40 (м, 4H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 2H). $\text{MS ES}^+ 449,31 (\text{M}^+)^+$ (точна маса: 448,23).

Приклад А66 - Синтез 7-{4-[4-(8-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 8-бромнафталін-1-іламін, отримували таким чином. 8-Бромнафталін-1-карбонову кислоту (10,0г, 39,8ммоль) розчиняли в CHCl_3 (60мл) і додавали концентровану H_2SO_4 (20мл). Суміш перемішували при 45°C до повного розчинення сполуки. Потім додавали порціями NaN_3 (15,52г, 240,0ммоль, 6,0екв.), причому кожну подальшу порцію додавали після припинення пінення від попереднього додавання. Суміш перемішували протягом 2год. при 45°C і додавали у воду (100мл). Суміш підлужували водним аміаком і екстрагували дихлорметаном (4×30мл). Об'єднані екстракти сушили над Na_2SO_4 і упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді темної кристалічної твердої речовини (8,5г, 96%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,70 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,30 (д, 2H), 7,05 (т, 1H), 6,65 (м, 1H), 5,20 (ушир, с, 2H). $\text{MS (ES}^+)$: 221,99 (M^+), 223,99 ($\text{M}+2$).

Другу проміжну сполуку, 1-бром-8-фторнафталін, отримували таким чином. До охолодженого розчину 8-бромнафталін-1-іламіну (8,0г, 36,0ммоль) в ТГФ (10мл) додавали 48% HBF_4 (50мл) при 0°C і суміш перемішували протя-

гом 10хв. Розчин NaNO_2 (7,5г, 108,1ммоль, 3,0екв.) у воді (20мл) додавали і перемішування продовжували протягом 1год. при 0°C, потім додавали NaBF_4 (20,0г, 180,0ммоль, 5,0екв.). Суміші давали зігріватися до кімнатної температури і перемішувалися протягом 1год. Реакційну суміш фільтрували і тверду речовину промивали ефіром і сушили протягом ночі у високому вакуумі з отриманням сірої твердої речовини. Отриману тверду речовину розчиняли в хлорбензолі (30мл) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і темний залишок розтирали в гексані. Жовтого кольору гексановий шар декантували і повторювали розтирання в гексані декілька разів, поки гексановий шар не ставав безбарвним. Об'єднані порції гексану концентрували з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді темно-жовтого масла (5,6г, 69%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,78 (м, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,35-7,15 (м, 3H).

Третю проміжну сполуку, 1-(8-фторнафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. Розчин $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,25г, 1,11ммоль, 0,1екв.) і дициклогексилфосфінобіфенілу (0,39г, 1,11ммоль, 0,1екв.) в толуолі (20мл) дегазували барботуванням газоподібного N_2 протягом 1год. Додавали 1-бром-8-фторнафталін (2,5г, 11,1ммоль) в толуолі (10мл) і 1-Вос-піперазин (2,5г, 13,3ммоль, 1,2екв.) і потім NaOtBu (1,6г, 16,66ммоль, 1,5екв.). Суміш перемішували при 80°C протягом 18год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розчиняли в дихлорметані і фільтрували через подушку целіту. Целіт промивали дихлорметаном і об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (20% етилацетат в гексані) з отриманням трет-бутилового ефіру 4-(8-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти у вигляді темного масла (1,4г, 38%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,60 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 4,50-4,00 (ушир, с, 2H), 3,40-3,20 (м, 4H), 2,80-2,60 (м, 2H), 1,50 (с, 9H). $\text{MS (ES}^+)$: 331,08 ($\text{M}^+)^+$.

Трет-бутиловий ефір 4-(8-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,4г, 4,2ммоль) розчиняли в дихлорметані (10мл) і додавали ТФО (10мл) при 0°C. Суміші давали зігріватися до кімнатної температури і перемішувалися протягом 1год. Розчинники видаляли при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (5% метанол в дихлорметані) з отриманням третьої проміжної сполуки солі ТФО (1,3г, 89%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,65-7,58 (м, 2H), 7,40 (м, 2H), 7,10-7,00 (м, 2H), 3,60-3,40 (м, 6H), 3,40-3,20 (м, 2H). $\text{MS (ES}^+)$: 231,11 ($\text{M}^+)^+$.

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(8-фторнафталін-1-іл)піперазин. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,60 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,10-7,00 (м, 2H), 6,28 (д, 1H), 4,25 (т, 2H), 3,40-3,30 (м, 2H), 3,05-2,80 (м, 6H), 2,65 (т, 2H), 2,60-2,40 (м, 4H), 1,80-1,60 (м, 4H). $\text{MS (ES}^+)$: 449,19 ($\text{M}^+)^+$ (точна маса: 448,23).

Приклад А67 - Синтез 7-{4-[4-(6-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 6-фтор-1-тетралон, отримували таким чином. 6-Аміно-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он (6,45г, 40,1ммоль) розчиняли в суміші хлороводневої кислоти (9мл) і води (6мл) і охолоджували до 0°C. До суміші додавали по краплях розчин нітриту натрію (2,90г, 42,0ммоль) у воді (4мл) і додавали тетрафторборну кислоту (8,0г, 44,0ммоль, 5,71мл, 48% у воді). Суміші давали постояти при 0°C протягом 30 хвилин і потім охолоджували її до -30°C. Осад відфільтровували і промивали холодним метанолом (10мл) і потім холодним діетиловим ефіром (10мл) з отриманням солі діазонію (6,0г, 58%) у вигляді коричневої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 8,70 (с, 1Н), 8,59 (д, 1Н), 8,30 (д, 1Н), 3,10 (т, 2Н), 2,78 (т, 2Н), 2,20-2,06 (м, 2Н).

Сіль діазонію (6,0г, 23,3ммоль) сушили протягом ночі у вакуумі, потім суспендували в толуолі (60мл) і перемішували при 110°C протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури і декантували рідину з нерозчинної смоли. Органічну суміш промивали водою (20мл), 1н. гідроксидом натрію (20мл) і водою (20мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло очищали колонковою хроматографією (8:1, гексани/етилацетат) з отриманням першої проміжної сполуки (2,87г, 76%) у вигляді ясно-червоного масла. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,04 (т, 1Н), 7,00-6,84 (м, 2Н), 2,95 (т, 2Н), 2,62 (т, 2Н), 2,20-2,02 (м, 2Н).

Другу проміжну сполуку, 6-фтор-3,4-дигідронафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти, отримували таким чином. 6-Фтор-1-тетралон (1,00г, 6,10ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (20мл) і охолоджували до -78°C. Додавали по краплях гексаметилдісілазан літію (7,32ммоль, 7,32мл, 1,0М розчин в тетрагідрофурані) і суміш перемішували при -78°C протягом 1 години. Додавали N-фенілтрифламід (2,62г, 7,32ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) і суміші давали зігрітися до кімнатної температури протягом 1,5год. і потім вливали її у воду (20мл). Суміш екстрагували етилацетатом (20мл) і органічний шар промивали водою (2×20мл), 1н. гідроксидом натрію (20мл) і насиченим розчином солі (20мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло фільтрували через коротку пробку силікагелю, елюючи гексанами, з отриманням другої проміжної сполуки (1,69г, 94%) у вигляді ясно-коричневого масла. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,38-7,28 (м, 1Н), 7,00-6,84 (м, 2Н), 5,99 (т, 1Н), 2,84 (т, 2Н), 2,60-2,50 (м, 2Н).

Третю проміжну сполуку, 6-фторнафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти, отримували таким чином. 6-Фтор-3,4-дигідронафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (1,69г, 5,72ммоль) розчиняли в діоксані (20мл) і додавали 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (1,95г, 8,57ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 36 годин і потім додавали додатковий 2,3-дихлор-

5,6-диціано-1,4-бензохінон (649мг, 2,86ммоль) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ще 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, упарювали до твердої речовини і завантажували на коротку пробку силікагелю, елюючи гексанами, з отриманням першої проміжної сполуки (1,24г, 74%) у вигляді жовтої напівтвердої речовини. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,10-8,05 (м, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,60-7,45 (м, 2Н), 7,45-7,38 (м, 2Н).

Четверту проміжну сполуку, 1-(6-фторнафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. 6-Фторнафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (1,24г, 4,23ммоль) і 1-Вос-піперазин (946мг, 5,08ммоль) розчиняли в толуолі (15мл) і суміш дегазували протягом 30 хвилин. До суміші додавали 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл (148мг, 0,42ммоль), ацетат паладію (95мг, 0,42ммоль) і трет-бутоксид натрію (569мг, 5,92ммоль). Суміш перемішували при 80°C протягом 30 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури, промивали водою (20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло фільтрували через коротку пробку силікагелю, елюючи сумішшю (3:1) гексани/етилацетат з отриманням неочищеного трет-бутилового ефіру 4-(6-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти у вигляді коричневого масла. Неочищене масло розчиняли в суміші дихлорметану (5мл) і трифтороцтової кислоти (5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш упарювали у вакуумі і додавали діетиловий ефір (30мл). Сірий осад відфільтровували і промивали діетиловим ефіром (20мл) з отриманням четвертої проміжної сполуки як солі ТФО (755мг, 52%) у вигляді сірої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 8,80 (с, 1Н), 8,24-8,18 (м, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 7,68 (д, 1Н), 7,50 (т, 1Н), 7,40 (т, 1Н), 7,18 (д, 1Н), 3,40-3,10 (м, 8Н).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(6-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,20 (с, 1Н), 8,22-7,98 (м, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,54-7,48 (м, 2Н), 7,44 (т, 1Н), 7,20 (д, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 4,24 (т, 2Н), 3,70-3,10 (м, 10Н), 2,80 (т, 2Н), 2,44 (т, 2Н), 1,95-1,76 (м, 4Н). MS ES+ 449,25 (M+H)⁺ (точна маса: 448,23).

Приклад А68 - Синтез 7-{4-[4-(5-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксi}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 5-бромнафталін-1-карбонову кислоту, отримували таким чином. До суспензії нафталін-1-карбонової кислоти (20,14г, 0,12ммоль) в НОАс (100мл) додавали Br₂ (6,60мл, 0,13ммоль). Суміш нагрівали при 110°C протягом 48год. і охолоджували до кімнатної температури. Суміш фільтрували, подушку промивали гексаном і продукт сушили з отриманням першої проміжної сполуки (18,0г) у вигляді сірої твердої речовини з виходом 62%. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 13,40 (ушир, с, 1Н), 8,90 (д, J=6,2Гц, 1Н), 8,42 (д, J=6,0Гц, 1Н), 8,25 (д,

$J=5,4\text{Гц}$, 1H), 8,00 (д, $J=5,3\text{Гц}$, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,60 (м, 1H).

Другу проміжну сполуку, 5-бромнафталін-1-іламін, отримували таким чином. До розчину 5-бромнафталін-1-карбонової кислоти (10г, 40ммоль) в $t\text{-BuOH}$ (150мл) додавали послідовно Et_3N (13,6мл, 80ммоль) і DPPA (10,5мл, 48ммоль). Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 1год., її кип'ятили із зворотним холодильником протягом 16год. Потім видаляли розчинник і залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням трет-бутилового ефіру (5-бромнафталін-1-іл)карбамінової кислоти (8,4г, 65%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,60 (д, $J=6,8\text{Гц}$, 1H), 8,55 (д, $J=6,6\text{Гц}$, 1H), 8,50 (д, $J=6,2\text{Гц}$, 1H), 8,40 (д, $J=6,4\text{Гц}$, 1H), 8,20 (т, $J=6,7\text{Гц}$, 1H), 8,10 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 1H).

Матеріал, отриманий на останній стадії, розчиняли в дихлорметані (150мл) і додавали трифтороцтову кислоту (15мл). Отриману суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2год. Розчинник видаляли. Залишок промивали гексаном з отриманням білої твердої речовини, яку суспендували в дихлорметані (150мл) і обробляли водним КОН (50мл з 15г КОН). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (2×50мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням другої проміжної сполуки (5,13г, 85%) у вигляді пурпурної твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,80 (м, 2H), 7,70 (д, $J=7,4\text{Гц}$, 2H), 7,40 (т, $J=6,2\text{Гц}$, 1H), 7,20 (т, $J=6,0\text{Гц}$, 1H), 6,80 (д, $J=6,2\text{Гц}$, 1H).

Третю проміжну сполуку, 1-бром-5-фторнафталін. Отримували таким чином: до охолодженого (0°C) розчину 5-бромнафталін-1-іламіну (1,0г, 4,52ммоль) в ТГФ (1мл) додавали 48% HBF_4 (10мл) і потім розчин NaNO_2 (0,49г, 13,58ммоль, 3екв.) у воді (2мл). По закінченні додавання суміш перемішували при 0°C протягом 1год. і додавали до неї NaBF_4 (2,49г, 22,6ммоль, 5екв.). Суміші давали зігрітися до кімнатної температури і фільтрували. Тверду речовину промивали ефіром і сушили протягом ночі у високому вакуумі з отриманням зеленої твердої речовини, яку суспендували в ксилолі (5мл) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1год. Отриману суміш піддавали хроматографії на силікагелі з отриманням третьої проміжної сполуки (480мг) у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 47% за дві стадії. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,17 (д, $J=7,4\text{Гц}$, 1H), 8,10 (д, $J=7,4\text{Гц}$, 1H), 7,90 (д, $J=6,2\text{Гц}$, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,40 (т, $J=6,4\text{Гц}$, 1H), 7,20 (м, 1H).

Четверту проміжну сполуку, 1-(5-фторнафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. Розчин $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,31мг, 1,38ммоль) і дициклогексилфосфордифеніл (0,48мг, 1,38ммоль) дегазували барботуванням N_2 протягом 20хв. Додавали 1-бром-5-фторнафталін (3,10г, 13,8ммоль) і 1-Вос-піперазин (3,08г, 16,6ммоль) і потім NaOt-Bu (1,86г, 19,3ммоль). Суміш нагрівали до 80°C і тримали при даній те-

мпературі протягом 16год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розчиняли в 6н. HCl (60мл) і промивали ефіром (3×50мл). Водну фазу підлужували твердим КОН до $\text{pH}=11$, після чого її екстрагували EtOAc (3×100мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням четвертої проміжної сполуки (2,10г, 66%) у вигляді коричневого масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,00 (д, $J=6,5\text{Гц}$, 1H), 7,80 (д, $J=6,3\text{Гц}$, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 3,40-3,10 (м, 8H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу A1, використовуючи 1-(5-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням першої проміжної сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,00 (д, $J=6,2\text{Гц}$, 1H), 7,80 (д, $J=6,0\text{Гц}$, 1H), 7,60 (ушир, с, 1H), 7,55 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,10 (м, 2H), 6,40 (д, $J=6,3\text{Гц}$, 1H), 4,25 (т, $J=4,5\text{Гц}$, 2H), 3,20 (ушир, с, 4H), 2,90-2,40 (м, 10H), 1,90-1,70 (м, 4H). Елементний аналіз: Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 68,27; H, 6,35; N, 12,25. Знайдено: C, 68,22; H, 6,50; N, 11,85.

Приклад A69 - Синтез 7-[4-(4-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 1-(4-фторнафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. Суміш дициклогексилфосфінобіфенілу (0,155г, 0,444ммоль, 0,1ммоль) і ацетату паладію (0,099г, 0,444ммоль, 0,1екв.) в сухому толуолі (15мл) барботували газоподібним N_2 протягом двох годин. До отриманого прозорого розчину додавали 1-бром-4-фторнафталін (1,0г, 4,44ммоль, 1,0екв.) і потім 1-Вос-піперазин (1,0г, 5,33ммоль, 1,2екв.). До отриманої суміші додавали NaOtBu (0,600г, 6,22ммоль, 1,4екв.) і реакційну суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 , фільтрували через рихлий шар целіту і потім промивали CH_2Cl_2 . Об'єднані фільтрати концентрували і очищали колонковою хроматографією на діоксиді кремнію (20% EtOAc в гексані). Трет-бутиловий ефір 4-(4-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,4г, неочищений) отримували у вигляді темної в'язкої рідини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,25 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,05-6,80 (м, 2H), 4,00 (ушир, с, 4H), 3,00 (ушир, с, 4H), 1,45 (с, 9H). MS: ES^+ 331,13 (M+H)⁺ (точна маса: 330,17).

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(4-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,1г, 3,33ммоль) в CH_2Cl_2 (10мл) додавали ТФО (10мл) при 0°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом однієї години. Видаляли розчинники і залишок очищали колонковою хроматографією на діоксиді кремнію (10% MeOH в CH_2Cl_2) з отриманням першої проміжної сполуки (0,90г, 78%) у вигляді блідо-коричневої кристалічної твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 9,0 (ушир, с, 2H), 8,28 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 3,45 (ушир, с, 4H),

3,20 (ушир, с, 4H). МС: ES+ 231,09 (M+H)⁺ (точна маса: 230,12).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(4-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,25 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,65 (ушир, с, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,10-6,95 (м, 2H), 6,35 (д, 1H), 4,25 (т, 2H), 3,10-3,00 (ушир, с, 4H), 2,90-2,40 (м, 10H), 1,85-1,55 (м, 4H). МС: ES+ 449,18 (M+H)⁺ (точна маса: 448,23).

Приклад А70 - 7-[4-[4-(3-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, метиловий ефір 3-фторнафталін-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. Охолоджувану льодом суміш метилового ефіру 3-амінонафталін-1-карбонової кислоти (1,76г, 8,75ммоль) в тетрагідрофурані (2мл) обробляли 48% тетрафторборною кислотою (20мл) і потім нітритом натрію (1,81г, 26,20ммоль) у воді (4мл). Суспензію перемішували протягом 1 години при 0°C, потім додавали тетрафторборат натрію (4,80г, 43,70ммоль). Суспензію нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хвилин. Зелену сіль діазонію збирали вакуумним фільтруванням, промивали діетиловим ефіром і сушили у високому вакуумі протягом ночі. Тверду речовину розбавляли хлорбензолом (10мл) і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години. Коричневий розчин охолоджували до кімнатної температури, гасили водою і екстрагували дихлорметаном. Екстракти сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі до коричневого масла. Масло очищали колонковою хроматографією (5:1, гексани/етилацетат) з отриманням першої проміжної сполуки (0,892г, 50%) у вигляді жовтої рідини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,89 (д, 1H), 8,00-7,94 (м, 1H), 7,85-7,78 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 4,00 (с, 3H).

Другу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір (3-фторнафталін-1-іл)карбамінової кислоти, отримували таким чином. Суміш метилового ефіру 3-фторнафталін-1-карбонової кислоти (4,47г, 21,90ммоль) в 2н. КОН (15мл, 30ммоль) і метанолу (60мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин охолоджували, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою і підкисляли до pH 1 додаванням 3н. HCl. Тверду речовину, що випала в осад з розчину, і суспензію розбавляли етилацетатом. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням карбонової кислоти (4,08г, 98%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Суміш 3-фторнафталін-1-карбонової кислоти (3,98г, 21ммоль) в сухому трет-бутанолі (80мл) обробляли триетиламіном (6,2мл, 44ммоль) і потім дифенілфосфорилазидом (5,60мл, 26ммоль). Жовтий розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі, потім охолоджували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали

колонковою хроматографією (7:1, гексани/етилацетат) з отриманням другої проміжної сполуки (4,78г, 87%) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,96-7,87 (м, 1H), 7,84-7,75 (м, 2H), 7,56-7,43 (м, 2H), 7,21 (д, 1H), 7,03 (ушир, с, 1H), 1,48 (с, 9H).

Третю проміжну сполуку, 1-(3-фторнафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. Розчин трет-бутилового ефіру (3-фторнафталін-1-іл)карбамінової кислоти (4,78г, 18,30ммоль) в дихлорметані (30мл) і трифтороцтовій кислоті (10мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш розбавляли діетиловим ефіром і тверду речовину, що випала в осад, збирали вакуумним фільтруванням у вигляді солі ТФО (2,137г). Фільтрат нейтралізували 2н. КОН і екстрагували дихлорметаном. Екстракти сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували до коричневого залишку. Залишок очищали колонковою хроматографією (5:1, гексани/етилацетат) з отриманням 3-фторнафталін-1-іламіну (0,967г, 33%). Сіль ТФО (2,137г) перемішували в гетерогенному розчині 2н. КОН (10мл) в дихлорметані (20мл). Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням додаткової кількості 3-фторнафталін-1-іламіну (1,193г, 40%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,78-7,64 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,41-7,34 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,54 (д, 1H), 4,30 (ушир, с, 2H).

Розчин 3-фторнафталін-1-іламіну (1,00г, 6,20ммоль), йодиду натрію (0,465г, 3,10ммоль), діізопропілетиламіну (0,30мл, 3,10ммоль) і гідроксиду біс(2-хлоретил)аміну (1,218г, 6,82ммоль) в хлорбензолі (10мл) і 1-гексанолі (1мл) нагрівали при 150°C протягом ночі. З коричневого розчину видаляли розчинник вакуумною перегонкою і залишок охолоджували до кімнатної температури. Залишок розбавляли сумішшю гексани/діетиловий ефір (1:1) і потім декантували розчинник. Дану процедуру повторювали, після чого тверду речовину збирали вакуумним фільтруванням. Коричневу тверду речовину розбавляли сумішшю метанол/хлороформ і абсорбували на SiO₂, потім завантажували на колонку для хроматографії (метанол/гідроксид амонію/хлороформ, 8:1:91) з отриманням коричневого масла. Масло розтирали в діетиловому ефірі з отриманням третьої проміжної сполуки (0,173г, 12%), у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 9,20 (ушир, с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,60-7,41 (м, 2H), 7,02 (д, 1H), 3,20 (ушир, с, 4H), 3,05 (ушир, с, 4H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(3-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,12 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,55 (ушир, с, 1H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,37 (д, 1H), 7,14 (дд, 1H), 6,86 (дд, 1H), 6,36 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,16 (ушир, с, 4H), 2,87 (т, 2H), 2,75 (ушир, с, 4H), 2,64 (т, 2H), 2,54 (т, 2H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 2H); ES МС: 449,12 (M+H)⁺ (точна маса: 448,23).

Приклад А71 - Синтез 7-{4-[4-(2-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 1-бромнафталін-2-іламін, отримували таким чином. До розчину нафталін-2-іламіну (1,03г, 7,2ммоль) в ДМФА додавали NBS (1,54г, 8,6ммоль, 1,2екв.). Суміш нагрівали при 110°C протягом 2год., охолоджували до кімнатної температури, розчиняли в EtOAc (150мл) і промивали водою (3×50мл). Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням першої проміжної сполуки (1,12г, 70%) у вигляді червоної твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,05 (д, J=5,8Гц, 1H), 7,70 (д, J=6,0Гц, 1H), 7,65 (д, J=6,0Гц, 1H), 7,58 (т, J=5,2Гц, 1H), 7,30 (т, J=5,1Гц, 1H), 7,00 (д, J=6,1Гц, 1H), 4,40 (ушир, с, 2H).

Другу проміжну сполуку, 1-бром-2-фторнафталін, отримували таким чином. До охолодженого (0°C) розчину 1-бромнафталін-2-іламіну (1,0г, 4,52ммоль) в ТГФ (1мл) додавали 48% HBF₄ (10мл) і потім розчин NaNO₂ (0,49г, 13,58ммоль, 3екв.) у воді (2мл). По закінченні додавання суміш перемішували при 0°C протягом 1год. і додавали NaBF₄ (2,49г, 22,6ммоль, 5екв.). Суміші давали зігрітися до кімнатної температури і фільтрували її. Тверду речовину промивали ефіром і сушили протягом ночі у високому вакуумі з отриманням солі діазонію у вигляді зеленої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,60 (д, J=6,8Гц, 1H), 8,55 (д, J=6,6Гц, 1H), 8,50 (д, J=6,2Гц, 1H), 8,40 (д, J=6,4Гц, 1H), 8,20 (т, J=6,7Гц, 1H), 8,10 (т, J=6,3Гц, 1H).

Матеріал, отриманий на останній стадії, суспендували в ксилолі (5мл) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1год. Отриману суміш піддавали хроматографії на силікагелі з отриманням другої проміжної сполуки (480мг, 47%) у вигляді жовтої твердої речовини за дві стадії. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,22 (д, J=7,4Гц, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,60 (т, J=6,2Гц, 1H), 7,50 (т, J=6,0Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,6Гц, 1H).

Третю проміжну сполуку, 1-(2-фторнафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. Розчин Pd(OAc)₂ (44,8мг, 0,2ммоль) і 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілу (70,0мг, 0,2ммоль) дегазували барботуванням N₂ протягом 20хв. Додавали 1-бром-2-фторнафталін (0,448г, 2ммоль) і 1-Вос-піперазин (0,446г, 2,4ммоль) і потім NaOtBu (0,27г, 2,8ммоль). Суміш нагрівали до 80°C і тримали при даній температурі протягом 16год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням трет-бутилового ефіру 4-(2-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,24г, 40%).

Суміш трет-бутилового ефіру 4-(2-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,05г, 2,83ммоль) і ТФО (1мл) в дихлорметані (10мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2год. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням чорної твердої речовини (1,05г), яку розчиняли в дихлорметані (2мл) і додавали ефір з осадженням третьої проміжної

сполуки (0,36г) у вигляді солі ТФО. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,75 (д, J=6,5Гц, 1H), 8,00 (д, J=6,3Гц, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,42 (т, J=6,6Гц, 1H), 3,60-3,10 (м, 8H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(2-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,40 (д, J=6,2Гц, 1H), 7,80 (д, J=6,0Гц, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,37 (д, J=5,9Гц, 1H), 7,20 (м, 1H), 6,35 (д, J=6,3Гц, 1H), 4,25 (т, J=4,5Гц, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,10 (м, 1H), 2,95 (м, 2H), 2,85 (т, J=6,0Гц, 2H), 2,65 (т, J=7,2Гц, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,40 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,75 (м, 2H).

Приклад А72 - Синтез 7-{4-[4-(6,7-дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 6,7-дифтор-3,4-дигідронафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти, отримували таким чином. До охолодженого (-78°C) розчину 6,7-дифтор-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-ону [3,64г, 20ммоль, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 4007] в ТГФ (40мл) додавали LiHMDS (24мл, 24ммоль) протягом 10хв. Отриману суміш перемішували при -78°C протягом 1год. і додавали розчин N-фенілтрифторметансульфоніміду (8,59г, 24ммоль) в ТГФ (20мл). Суміш перемішували при -78°C протягом ще 3год., гасили H₂O і екстрагували EtOAc (3×50мл). Об'єднані органічні фази сушили і концентрували з отриманням першої проміжної сполуки (6,28г, 100%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,20 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,05 (т, 1H), 2,80 (м, 2H), 2,50 (м, 2H).

Другу проміжну сполуку, 6,7-дифторнафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти, отримували таким чином. Суміш 6,7-дифтор-3,4-дигідронафталін-1-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти (6,28г, 20ммоль) і DDQ (9,08г, 40ммоль) в діоксані (60мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 24год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розподіляли між гексанами і водою. Органічний шар промивали, сушили і концентрували. Залишок пропускали через подушку целіту, елюючи гексаном, що дало другу проміжну сполуку (4,38г, 70%) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,80 (м, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,50 (м, 2H).

Третю проміжну сполуку, 1-(6,7-дифторнафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. Газоподібний азот барботували через розчин 6,7-дифторнафталін-1-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти (4,38г, 14,04ммоль), 1-Вос-піперазину (3,18г, 16,85ммоль), Pd(OAc)₂ (0,31г, 1,4ммоль) і 2-дициклогексилфосфінобіфенілу (0,49г, 1,4ммоль) в толуолі (40мл) протягом 10хв. Додавали NaOtBu (1,89г, 19,66ммоль). Отриману суміш нагрівали при 80°C протягом 2год., охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc (40мл) і фільтрували через подушку целіту. Фільтрат концентрували і залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням трет-

бутилового ефіру 4-(6,7-дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти.

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(6,7-дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,15г) в MeOH (10мл) додавали концентровану HCl (4мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. і концентрували у вакуумі. Отриману тверду речовину промивали невеликою кількістю MeOH і ефіру і сушили з отриманням третьої проміжної сполуки (0,43г, 11% в дві стадії). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 9,30 (ушир, с, 2H), 8,10 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 3,40 (ушир, с, 4H), 3,20 (ушир, с, 4H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(6,7-дифторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,25г, 75%). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 10,30 (ушир, с, 2H), 8,05 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,26 (д, 1H), 6,40 (д, 1H), 4,22 (т, 2H), 3,60-3,10 (м, 10H), 2,80 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 1,90-1,70 (м, 4H).

Приклад А73 - Синтез 7-{4-[4-(7-метоксинафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксi}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(7-метоксинафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. Трет-бутиловий ефір 4-(7-гідроксинафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (2,0г, 6,10ммоль) розчиняли в диметилсульфоксиді (7мл) і додавали гідроксид натрію (366мг, 9,14ммоль). Суміш перемішували протягом 5 хвилин і потім додавали метилйодид (1,73г, 0,76мл, 12,20ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, гасили водою (20мл) і екстрагували етилацетатом (20мл). Органічний шар промивали водою (2×20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням першої проміжної сполуки (1,91г, 92%) у вигляді жовтого масла. МС: ES+ 343,20 (M+1)+.

Другу проміжну сполуку, 1-(7-метоксинафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. Трет-бутиловий ефір 4-(7-метоксинафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,70г, 4,97ммоль) розчиняли в дихлорметані (10мл) і трифтороцтовій кислоті (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин і потім розбавляли гексанами (50мл). Тверді речовини збирали вакуумним фільтруванням і промивали гексанами (2×30мл) з отриманням другої проміжної сполуки (2,18г, кількісн.) у вигляді пурпурного порошку. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8,90 (с, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,80-3,40 (м, 8H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(7-метоксинафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 10,22 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,55-7,42 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,26 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,40 (д, 1H), 4,20 (т, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,15-

2,90 (м, 4H), 2,80-2,55 (м, 6H), 2,44-2,40 (м, 4H), 1,80-1,50 (м, 4H). МС ES+ 461,22 (M+1)+.

Приклад А74 - Синтез 7-{4-[4-(7-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксi}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-хлор-3,4-дигідронафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти, отримували таким чином. До перемішаного розчину 7-хлор-1-тетралону (6г, 33,33ммоль) в сухому ТГФ (140мл) при -78°C додавали 1М розчин біс(триметилсиліл)амід літію в ТГФ (40мл, 40ммоль) протягом 5хв. в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. і додавали однією порцією N-фенілтрифторметансульфонімід (14,44г, 40ммоль). Реакційній суміші давали зігрітися до кімнатної температури і перемішували її протягом 2 год. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в EtOAc (200мл) і промивали послідовно 2М NaOH, H₂O і насиченим розчином солі. Сушіння над Na₂SO₄ і упарювання у вакуумі дали коричневе масло. Очищення хроматографією на силікагелі (10% EtOAc:гексани) дало першу проміжну сполуку у вигляді масла (9,78г, 95%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,32 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,06 (т, 1H), 2,84 (т, 2H), 2,53 (м, 2H).

Другу проміжну сполуку, 7-хлор-нафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти, отримували таким чином. До перемішаного розчину 7-хлор-3,4-дигідронафталін-1-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти (9,0г, 28,8ммоль) в діоксані (150мл) додавали 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (13,0г, 57,7ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 24 год. і видаляли у вакуумі розчинник. Додавали EtOAc (250мл), суміш промивали H₂O і насиченим розчином солі і сушили над Na₂SO₄. Упарювання у вакуумі і колонкова хроматографія отриманого темно-коричневого масла на силікагелі з елююванням гексанами дали другу проміжну сполуку у вигляді масла (6,2г, 55%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,04 (д, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,58-7,48 (м, 3H).

Третю проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(7-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. У висушену в печі колбу вводили 1-бос-піперазин (3,48г, 19,34ммоль), K₃PO₄ (4,78г, 22,56ммоль), Pd(OAc)₂ (0,361г, 1,61ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфіно)бінафтил (0,64г, 1,61ммоль), ТГФ (40мл) і 7-хлорнафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (5г, 16,12ммоль). Перемішуючи реакційну суміш при кімнатній температурі, видаляли з колби повітря і знову наповнювали її N₂. Даний процес повторювали три рази. Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 16 год. Діетиловий ефір додавали при кімнатній температурі і суміш фільтрували через подушку силікагелю. Коричневе масло хроматографували на силікагелі, елюючи сумішшю гексани:хлороформ (1:1) з подальшим переходом до хлороформу (100%), з отриманням третьої проміжної сполуки (3,65г, 63%) у вигляді коричневого масла. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): δ 8,16 (д, 1H),

7,96 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 3,61 (с, 4H), 2,98 (с, 4H), 1,42 (с, 9H).

Четверту проміжну сполуку, 1-(7-хлорнафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-(7-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (2,4г, 6,89ммоль) в CH_2Cl_2 (20мл) при 0°C додавали по краплях трифтороцтову кислоту (5,24мл, 68,96ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. і розчинник випарювали. Додавання Et_2O дало четверту проміжну сполуку у вигляді білої аморфної солі ТФО (1,8г, 73%). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,82 (с, 2H), 8,19 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,24 (д, 1H), 3,54-3,11 (м, 8H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(7-хлорнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 10,28 (с, 2H), 8,12 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,58-7,49 (м, 3H), 7,28 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,64 (м, 2H), 3,50-3,14 (м, 8H), 2,78 (т, 2H), 2,48 (м, 2H), 1,96-1,75 (м, 4H).

Приклад А75 - Синтез 7-{4-[4-(5-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 5-хлорнафталін-1-ол, отримували таким чином. До холодного розчину 5-амінонафталін-1-олу в концентрованій HCl (100мл) і H_2O (100мл) при 0°C додавали по краплях розчин NaNO_2 (12,36г, 190ммоль) в H_2O (20мл). Свіжоприготований CuCl (17,75г, 190ммоль) розчиняли в концентрованій HCl (20мл) і додавали до реакційної суміші. Реакційна суміш ставала дуже густою, а зверху реакційної суміші знаходився чорний пінистий матеріал. Додавали CH_3CN (50мл), щоб зробити реакційну суміш гомогенною. Реакційну суміш доводили до кімнатної температури і перемішували при 65°C протягом 20хв. Додавали етилацетат (500мл) і органічний шар відділяли і промивали H_2O (3×100мл), насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і упарювали у вакуумі. Зовсім чорний матеріал хроматографували на колонці з діоксидом кремнію, елюючи CHCl_3 з подальшим переходом до $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (98:2), з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді масла (4,16г, 19%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,18 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 6,86 (д, 1H), 5,96 (с, 1H).

Другу проміжну сполуку, 5-хлорнафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти, отримували таким чином. До холодного розчину 5-хлорнафталін-1-олу (3,7г, 20,78ммоль) в CH_2Cl_2 (50мл) при 0°C додавали по краплях Et_3N (5,78мл, 41,6ммоль), а потім трифторметансульфоновий ангідрид (5,24мл, 31,2ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0-5°C протягом 30хв. і додавали насичений NaHCO_3 (50мл). Органічний шар відділяли і промивали насиченим розчином NH_4Cl , насиченим розчином солі і сушили над Na_2SO_4 . Упарювання у вакуумі і очищення хроматографією на діоксиді кремнію (3:1 Et_2O /гексани) дали другу проміжну сполуку у вигляді безбарвного масла (5,5г, 85%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3):

δ 8,38 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,58 (д, 1H).

Третю проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(5-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. У висушену в печі колбу вводили 1-бос-піперазин (2,95г, 15,87ммоль), K_3PO_4 (3,92г, 18,5ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,296г, 1,32ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфіно)бінафтил (0,525г, 1,32ммоль), ТГФ (40мл) і 5-хлорнафталін-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (4,1г, 13,22ммоль). Перемішуючи реакційну суміш при кімнатній температурі, видаляли з колби повітря і знову запнювали її N_2 . Дану процедуру повторювали три рази. Температуру реакційної суміші доводили до 80°C і перемішували протягом 18год. Додавали діетиловий ефір при кімнатній температурі і суміш фільтрували через подушку силікагелю. Коричневий маслянистий матеріал очищали хроматографією на колонці з діоксидом кремнію, елюючи сумішшю гексани:хлороформ (1:1) з подальшим переходом до хлороформу (100%), з отриманням третьої проміжної сполуки (1,75г, 41%) у вигляді коричневого масла. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,18 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,53 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 3,61 (с, 4H), 2,97 (с, 4H), 1,42 (с, 9H).

Четверту проміжну сполуку, 1-(5-хлорнафталін-1-іл)піперазин, отримували наступним чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-(5-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,85г, 5,35ммоль) в CH_2Cl_2 (10мл) при 0°C додавали по краплях трифторметансульфонову кислоту (4,1мл, 53,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. і розчинник упарювали у вакуумі. Додавання Et_2O дало четверту проміжну сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини (1,5г, 80%). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,84 (с, 2H), 8,19 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,64 (т, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,34 (д, 1H), 3,54-3,11 (м, 8H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(5-хлорнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 10,76 (с, 1H), 10,29 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,68 (т, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,36 (д, 1H), 6,37 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,52-3,13 (м, 10H), 2,78 (т, 2H), 1,98-1,68 (м, 4H).

Приклад А76 - 7-{4-[4-(6-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-(6-хлорнафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. Проміжну сполуку отримували з 6-амінонафталін-1-олу способом, описаним вище в прикладі А75. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,91 (с, 2H), 8,18 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,22 (д, 1H), 3,41 (с, 4H), 3,21 (с, 4H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(6-хлорнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,50г, 60%), т. пл. 215-216°C. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 10,66 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,58 (м, 3H),

7,22 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,22 (т, 2H), 3,62 (м, 2H), 3,51-3,09 (м, 10H), 2,78 (т, 2H), 1,98-1,72 (м, 4H).

Приклад А77 - 7-[4-[4-(8-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 8-бромнафталін-1-іламін, отримували таким чином. Азид натрію (7,81г, 120ммоль) додавали порціями до суспензії 8-бромнафталін-1-карбонової кислоти (5г, 19,92ммоль) в концентрованій H_2SO_4 (17,5мл) і $CHCl_3$ (17,5мл) при 45°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1,5год. і воді (150мл) додавали при кімнатній температурі. Суміш підлужували гідроксидом амонію і екстрагували $CHCl_3$. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і упарювали з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді коричневого масла (4,48г, 99%). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 7,68 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,13 (т, 1H), 6,74 (кв., 1H), 5,20 (с, 2H).

Другу проміжну сполуку, 1-бром-8-хлорнафталін, отримували наступним чином. До холодного розчину 8-бромнафталін-1-іламіну (4,48г, 20ммоль) в концентрованій HCl (30мл) і H_2O (25мл) при 0°C додавали по краплях розчин $NaNO_2$ (3,45г, 50ммоль) в H_2O (10мл). Свіжоприготований $CuCl$ (13,86г, 140ммоль) розчиняли в концентрованій HCl (15мл) і додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш доводили до кімнатної температури і перемішували при 65°C протягом 30хв. Додавали етилацетат (250мл) і органічний шар відділяли і промивали H_2O (3×100мл), насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і упарювали у вакуумі. Зовсім чорний матеріал очищали хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи $CHCl_3$ з подальшим переходом до $CHCl_3:MeOH$ (98:2), з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді масла (2,95г, 72%). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 7,92 (дд, 1H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,65 (дд, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,26 (кв., 1H).

Третю проміжну сполуку, 1-(8-хлорнафталін-1-іл)піперазин, отримували таким чином. У висушену в печі колбу вводили 1-бос-піперазин (1,2г, 6,47ммоль), $NaOtBu$ (0,724г, 7,54ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,12г, 0,539ммоль), 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл (0,12г, 0,539ммоль), толуол (15мл) і 1-бром-8-хлорнафталін (1,3г, 5,39ммоль). Перемішуючи реакційну суміш при кімнатній температурі, видаляли з колби повітря і знову її заповнювали N_2 . Дану процедуру повторювали три рази. Реакційну суміш перемішували протягом 3год. при 80-90°C. Додавали діетиловий ефір при кімнатній температурі і суміш фільтрували через подушку силікагелю. Коричневий маслянистий матеріал очищали хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю гексани:хлороформ (1:1) з подальшим переходом до 100% хлороформу, з отриманням трет-бутилового ефіру 4-(8-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти у вигляді масла (1,35г, 72%). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 7,73 (дд, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,42 (т, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,18 (дд, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,76 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(8-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кисло-

ти (1,34г, 3,87ммоль) в CH_2Cl_2 (10мл) при 0°C додавали по краплях трифтороцтову кислоту (2,94мл, 38,7ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5год. і розчинник випарювали у вакуумі. Додавання Et_2O дало третю проміжну сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини (1,03г, 74%). 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,92 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,33 (дд, 1H), 3,44-3,27 (м, 4H), 3,20-2,91 (м, 4H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(8-хлорнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,303г, 48%). 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,31 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 7,94 (дд, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,46 (т, 1H), 7,32 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,22 (т, 2H), 3,62 (м, 2H), 3,44-3,22 (м, 8H), 3,08 (м, 2H), 2,79 (м, 2H), 1,92-1,72 (м, 4H).

Приклад А78 - 7-[4-[4-(7-ацетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(7-трифторметансульфонілоксинафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. Трет-бутиловий ефір 4-(7-гідроксинафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (2,00г, 6,09ммоль) розчиняли в дихлорметані (30мл) і додавали триетиламін (1,23г, 1,70мл, 12,2ммоль). Суміш охолоджували до 0°C і додавали по краплях трифторметансульфонової ангідрид (2,58г, 1,54мл, 9,15ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин і додавали воду (20мл). Органічний шар промивали насиченим бікарбонатом натрію (20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло очищали колонковою хроматографією (5:1, гексани/етилацетат) з отриманням першої проміжної сполуки (2,50г, 89%) у вигляді оранжевого масла, яке затвердівало. 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,20-8,10 (м, 2H), 7,78 (д, 1H), 7,65-7,50 (м, 2H), 7,30 (д, 1H), 3,80-3,40 (м, 4H), 3,05-2,90 (м, 4H), 1,40 (с, 9H).

Другу сполуку, 1-(8-піперазин-1-іл)нафталін-2-іл)етанон, отримували наступним чином. Трет-бутиловий ефір 4-(7-трифторметансульфонілоксинафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (2,50г, 5,44ммоль) розчиняли в диметилформаміді (15мл) і розчин дегазували протягом 30 хвилин. Додавали послідовно триетиламін (1,10г, 1,52мл, 10,87ммоль), простий бутилвініловий ефір (2,72г, 3,50мл, 27,17ммоль), ацетат паладію (61мг, 0,27ммоль) і 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан (112мг, 0,27ммоль) і суміш нагрівали до 80°C і перемішували протягом 3 годин при даній температурі, після чого температуру знижували до 40°C і суміш перемішували протягом ще 15 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш екстрагували дихлорметаном (30мл) і органічний шар промивали водою (3×30мл) і насиченим розчином солі (30мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло фільт-

рували через коротку пробку силікагелю, елююючи сумішшю (3:1) гексани/етилацетат з отриманням суміші трет-бутилового ефіру 4-[7-(1-бутоксивініл)нафталін-1-іл]піперазин-1-карбонової кислоти і трет-бутилового ефіру 4-(7-ацетилнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (2,14г).

Отриману суміш (2,14г) розчиняли в суміші дихлорметану (4мл), трифтороцтової кислоти (3мл) і води (1мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш упарювали у вакуумі і додавали гексани (30мл). Осад відфільтровували і промивали гексанами (20мл) з отриманням другої проміжної сполуки (2,1г, кількісн.) у вигляді оранжевої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,95 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,05-7,98 (м, 2H), 7,76 (д, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 3,50-3,30 (м, 4H), 3,30-3,10 (м, 4H), 2,75 (с, 3H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(8-піперазин-1-іл)нафталін-2-іл)етанон, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,85 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,60-7,50 (м, 3H), 7,38 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,25-3,10 (м, 4H), 2,86 (т, 2H), 2,85-2,76 (м, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,64 (т, 2H), 2,55 (т, 2H), 1,90-1,70 (м, 4H). $\text{MS ES}^+ 473,24 (\text{M}+\text{H})^+$.

Приклад А79 - Синтез 7-{4-[4-(6-ацетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксидигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-(5-піперазин-1-іл)нафталін-2-іл)етанон, отримували таким чином. Проміжну сполуку отримували з трет-бутилового ефіру 4-(6-гідроксинафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти за методикою, описаною в прикладі А78. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,90 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,36 (д, 1H), 3,60-3,18 (м, 8H), 2,70 (с, 3H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(5-піперазин-1-іл)нафталін-2-іл)етанон, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (366мг, 83%). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 10,30 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 6,40 (д, 1H), 4,20 (т, 2H), 3,80-3,60 (м, 6H), 3,40 (т, 2H), 3,30-3,10 (м, 4H), 2,80 (т, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,96-1,70 (м, 4H). $\text{MS ES}^+ 473,19 (\text{M}+\text{H})^+$ (точна маса: 472,25).

Приклад А80 - Синтез 7-{4-[4-(5-ацетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксидигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-(5-піперазин-1-іл)нафталін-1-іл)етанон, отримували таким чином. Проміжну сполуку отримували з трет-бутилового ефіру 4-(5-гідроксинафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти по методиці, описаній в прикладі А78. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,80 (ушир, с, 2H), 8,42 (д, $J=7,7\text{Гц}$, 1H), 8,35 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 8,12 (д, $J=7,0\text{Гц}$, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,25 (д, $J=6,8\text{Гц}$, 1H), 3,60-3,10 (м, 8H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(5-піперазин-1-іл)нафталін-1-іл)етанон, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,41г, 76%). ^1H ЯМР (400МГц,

CDCl_3): δ 10,05 (с, 1H), 8,40 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 8,30 (д, $J=7,5\text{Гц}$, 1H), 8,13 (д, $J=6,6\text{Гц}$, 1H), 7,70-7,50 (м, 3H), 7,30 (д, $J=6,5\text{Гц}$, 1H), 6,40 (д, $J=7,9\text{Гц}$, 1H), 4,30 (т, $J=3,2\text{Гц}$, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,60-3,20 (м, 8H), 2,80 (т, $J=8\text{Гц}$, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,00-1,80 (м, 4H).

Приклад А81 - Синтез 7-{4-[4-(4-ацетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксидигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-(4-піперазин-1-іл)нафталін-1-іл)етанон, отримували таким чином. Проміжну сполуку отримували з трет-бутилового ефіру 4-(4-бромнафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти по методиці, описаній в прикладі А78. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,90 (с, 2H), 8,80 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 3,45 (с, 4H), 3,25 (с, 4H), 2,65 (с, 3H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(4-піперазин-1-іл)нафталін-1-іл)етанон, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,40г, 80%). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 10,40 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,20 (м, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,50 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,40 (д, 1H), 4,23 (м, 2H), 3,80-3,20, 10H), 2,80 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,00-1,75 (м, 4H).

Приклад А82 - Синтез 7-{4-[4-(2-ацетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксидигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-(1-піперазин-1-іл)нафталін-2-іл)етанон, отримували таким чином. Проміжну сполуку отримували з трет-бутилового ефіру 4-(2-гідроксинафталін-1-іл)піперазин-1-карбонової кислоти за методикою, описаною в прикладі А78. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 8,35 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,60 (м, 3H), 3,40-3,20 (м, 8H), 2,70 (с, 3H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 1-(1-піперазин-1-іл)нафталін-2-іл)етанон, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 12,90 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,80 (м, 1H), 7,70-7,50 (м, 3H), 7,45 (м, 2H), 6,40 (д, $J=6,5\text{Гц}$, 1H), 4,40-4,10 (м, 4H), 3,70 (м, 2H), 3,40-3,00 (м, 6H), 2,90 (м, 2H), 2,67 (м, 5H), 2,40-1,90 (м, 4H).

Приклад А83 - Синтез 8-{4-[4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілоксил)бутил]піперазин-1-іл]нафталін-2-карбонітрил

Першу проміжну сполуку, бензиловий ефір (7-ціанонафталін-1-іл)карбаминової кислоти, отримували таким чином. Аддукт трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) і хлороформу (0,24г, 0,23ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (1,04г, 1,87ммоль), KCN (3,05г, 47,0ммоль), 8-бензилоксикарбоніламінафталін-2-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (10г, 23,52ммоль) і NMP (20мл) об'єднували послідовно і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, доти, поки не утворився жовтий комплексний продукт реакції. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при 80°C і потім охолоджували до кімнатної температури. Темно-коричневу реакційну суміш очищали хроматог-

рафією на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю гексани:EtOAc (8,5:1,5) з подальшим переходом до суміші гексани:EtOAc (8:2), з отриманням першої проміжної сполуки (5,81г, 82%) у вигляді коричневого масла, яке затвердівало при стоянні при кімнатній температурі. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,34 (с, 1H), 7,93 (д, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,46-7,32 (м, 5H), 5,24 (с, 2H).

Другу проміжну сполуку, 8-амінонафталін-2-карбонітрил, отримували таким чином. До бензильного ефіру (7-ціанонафталін-1-іл)карбамінової кислоти (5,81г, 19,23ммоль) додавали 33% HBr в HOAc (35мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Додавали Et_2O і продукт кристалізували у вигляді жовтої твердої речовини. Тверду речовину промивали три рази Et_2O з отриманням другої проміжної сполуки (4,22г, 88%) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,68 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,86 (м, 2H), 7,69 (т, 1H), 7,49 (д, 1H).

Третю проміжну сполуку, 8-піперазин-1-ілнафталін-2-карбонітрил, отримували таким чином. Суміш 8-амінонафталін-2-карбонітрилу (1г, 4,03ммоль), біс(2-хлоретил)амінгідрохлориду (0,778г, 4,4ммоль), NaI (0,299г, 2,01ммоль) і 1-гексанолу (1мл) в хлорбензолі нагрівали при 140°C протягом 20 год. Реакційну суміш концентрували і залишок перемішували зі сумішшю Et_2O :гексани (1:1), після чого розчинник декантували. Коричневий матеріал очищали хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (3:97) з подальшим переходом до суміші $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3:\text{NH}_3$ (10:89:1), з отриманням третьої проміжної сполуки (0,75г, 79%) у вигляді ясно-жовтого масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,79 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,64 (т, 1H), 7,37 (д, 1H), 3,62 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,12-3,05 (м, 4H).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи 8-піперазин-1-ілнафталін-2-карбонітрил, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,245г, 37%). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,21 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,82 (м, 2H), 7,69 (т, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,22 (т, 2H), 3,82-3,15 (м, 12H), 2,79 (м, 2H), 1,96-1,76 (м, 4H).

Приклад А84 - Синтез N-(8-{4-[4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутил]піперазин-1-іл}нафталін-2-іл)ацетаміду

Слідували методиці відновного амінування з прикладу А1, використовуючи N-(8-піперазин-1-ілнафталін-2-іл)ацетамід, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: APCI : $\text{M}+1$: 488,2 (точна маса: 487,26).

Приклад А85 - Синтез фосфатної солі 7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-(4-бензилоксибутокси)-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували відповідно до реакції, стисло описаної нижче, наступним чином. 7-Фтор-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (210г, 1,28ммоль), тетрабутиламмонійбромід (20г, 0,064ммоль), 4-бензилоксибутанол (235,8мл, 1,34ммоль) і ТГФ (2,5л) завантажували в 12-л тригорлу круглодон-

ну колбу, забезпечену механічною мешалкою, крапельною лійкою і інертною атмосферою азоту (газ). Суспензію перемішували при 25°C протягом 30 хвилин. Для охолодження реакційної суміші використовували льодяну баню і 1М третибутоксид калію в ТГФ (2,87л, 2,87ммоль) додавали через крапельну лійку з швидкістю, що забезпечує підтримку внутрішньої температури нижче за 30°C . По закінченні додавання густа завись ставала розчином, який перемішували при 25°C протягом 4 годин або поки не завершувалася реакція згідно з аналізом РХ/МС. Для підтримки температури реакції нижче за 30°C повільно додавали 1н. HCl (1,6л, 1,6ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Видаляли ТГФ з використанням роторного випарника і додавали 7л етилацетату для утворення двофазної суміші. Суміш перенесли в ділільну лійку, де водний шар збирали і знову екстрагували 1л етилацетату. Етилацетатні шари об'єднували, фільтрували через целіт, промивали водою, потім насиченим розчином солі і збирали. Додавали MgSO_4 , потім фільтрували і продукт концентрували у вакуумі до жовтої твердої речовини (405г, 1,25ммоль, 97,8%). МС: APCI : $\text{M}+1$: 325,1 (точна маса: 324,15). ^1H ЯМР (CDCl_3).

Другу проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутокси)-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували відповідно до реакції, стисло описаної нижче, таким чином. Першу проміжну сполуку, 7-(4-бензилоксибутокси)-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (132,4г, 0,408ммоль) і MeOH (1,3л) завантажували в реактор під тиском з 20% паладієм на вуглецї (20,0г, 50% зволоження водою) і гідрували протягом 48 годин при 45°C і 50 фунтах на кв. дюйм. Реакційну суміш контролювали мас-спектроскопією або ВЕРХ. По закінченні реакції паладієвий каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували до не зовсім білої твердої речовини. Вихід = 96г, кількісний. МС: APCI : $\text{M}+1$: 237,1. ^1H ЯМР (CDCl_3).

Третю проміжну сполуку, 7-(4-хлорбутокси)-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували відповідно до реакції, стисло описаної нижче, таким чином. Другу проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутокси)-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (121г, 0,515ммоль), перемішували з ТГФ (1,2л) в 3-л тригорлій колбі, забезпеченій крапельною лійкою, термопарою і інертною атмосферою азоту. Додавали метансульфонілхлорид (48мл, 0,618ммоль) і реакційну суміш охолоджували до -11°C на бані з ацетоном і льодом. Через крапельну лійку додавали триетиламін (100мл, 0,721ммоль) з швидкістю, що забезпечує підтримку внутрішньої температури нижче за 0°C . По закінченні додавання реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища. ТШХ (50% CH_2Cl_2 -етилацетат) показувала, що реакція закінчена. До реакційної суспензії додавали LiCl (43,6г, 1,03ммоль) і кип'ятили її із зворотним холодильником протягом 12 годин. ТШХ показувала, що реакція закінчена. Видаляли ТГФ вакуумною перегонкою і додавали етилацетат (1,2л). Органічний шар промивали водою (500мл), насиченим NaHCO_3 (500мл) і насиченим розчином солі. Для сушіння органічного розчину використовували

MgSO₄ і потім його фільтрували, концентрували і сушили до твердої речовини, міцно прилипли до стінок колби. Вихід = 120г, 92%. МС: АРСІ: М+1: 255,0. ¹Н ЯМР (CDCl₃).

Нарешті отримували 7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он відповідно до реакції, описаної нижче. Третю проміжну сполуку, 7-(4-хлорбутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (119г, 0,469моль), гідрохлорид 1-нафталін-1-ілпіперазину (110,7г, 0,446моль) і карбонат калію (185г, 1,339моль) завантажували в 2-л круглодонну колбу, забезпечену механічною мішалкою і зворотним холодильником. Додавали воду (1,2л) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 12 годин в атмосфері газоподібного азоту. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і воду декантували, залишаючи скупчення рудувато-коричневих твердих частинок. Додавали етилацетат (1,2л) разом з водою (500мл) і суміш з твердими частинками перемішували протягом 30 хвилин з утворенням бішару. Додавали воду (500мл) до етилацетатного шару для іншого промивання і потім промивали насиченим розчином солі (500мл). Додавали MgSO₄ до етилацетату, який потім фільтрували і концентрували до коричневої твердої речовини. Вихід = 164г, 85%. МС: АРСІ: М+1: 431,2. ¹Н ЯМР (CDCl₃).

Отриманий продукт перекристалізовували з ацетонітрилу (7мл/г) нагріванням зависі в ацетонітрилі до 60°C, внаслідок чого утворювався розчин. Розчин потім охолоджували з швидкістю 3°C/год. до температури навколишнього середовища. Перекристалізовану завись потім охолоджували до 0°C на льодяній бані, фільтрували холодною і сушили з отриманням очищеного матеріалу з чистотою по ВЕРХ (294нм) вище за 97%. Вихід перекристалізації=80-85%.

Приклад В1 - Синтез 7-[4-(4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]-нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутокс]-[1,8]нафтиридин, отримували таким чином. До розчину 4-(тетрагідропіран-2-ілокси)-1-бутанолу (3,27г, 18,8ммоль, 1,2екв.) в ТГФ (20мл), охолодженого до 0°C, додавали KOtBu (1М в ТГФ, 18мл, 18ммоль, 1,15екв.). Розчин перемішували при 0°C протягом 20хв. і потім додавали через канюлю до суспензії 2-бензилокси-7-хлор-[1,8]нафтиридину (4,24г, 15,66ммоль) в ТГФ (50мл), охолодженої до 0°C. Реакційна суміш виявлялася оранжевою і ставала гомогенною. Через 30хв. при 0°C додавали насичений NH₄Cl і H₂O для гасіння реакційної суміші. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃, H₂O і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищений продукт абсорбували на SiO₂ і очищали рідинною хроматографією (20-30% EtOAc/гексани) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді блідо-жовтого масла (3,71г, 9,08ммоль, 58%). МС: АРСІ: М+1: 409,2 (точна маса: 408,20).

Третю проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутокс)-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. 2-Бензилокси-7-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутокс]-[1,8]нафтиридин (620мг, 1,52ммоль) гідрували з використанням 5% Pd/C в MeOH протягом 40хв. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в EtOH (5мл) і додавали PPTS (25мг, 0,10ммоль). Суміш нагрівали при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і очищали рідинною хроматографією (6% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (282мг, 1,20ммоль, 79%). МС: АРСІ: М+1: 235,1 (точна маса: 234,10).

Дану проміжну сполуку також отримували з використанням наступної методики.

До суспензії 60% NaN (83,6г, 2,09моль) в NMP (1л) додавали сухий 1,4-бутандіол (300мл, 3,39моль, концентрований з толуолу) по краплях для регулювання піноутворення. Температура реакції підвищувалася до 50°C і суміш перемішували при 60°C протягом 15хв. Додавали при перемішуванні 7-хлор-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (146г, 0,813моль) і реакційну суміш нагрівали при 68°C протягом 20год. Додавали CH₃CN (5л) і суміш фільтрували і осад від фільтрування промивали CH₃CN (500мл) і ТГФ (500мл). Осад від фільтрування знову суспендували, використовуючи ТГФ (3л), і додавали 3н. HCl в MeOH (290мл, 0,870моль). Суміш нагрівали при 60°C протягом 1год. і потім фільтрували через целіт, промиваючи ТГФ (1л). Фільтрат концентрували до об'єму 500мл і додавали ТГФ (1,5л), Dargol (10г) і магnezол (100мл). Суміш перемішували при 40°C протягом 30хв. і потім фільтрували, промиваючи ТГФ (500мл). Фільтрат концентрували до 500мл, додавали CH₃CN і суміш концентрували до 1л. Отриману тверду речовину фільтрували, промивали CH₃CN (200мл) і Et₂O (300мл) і сушили при 50°C з отриманням вказаної в заголовку сполуки (101г, 53%). Фільтрат при стоянні дав додаткові кристали, які збирали фільтруванням, промивали і сушили, як раніше, з отриманням додаткової вказаної в заголовку сполуки (17г, сумарний вихід 62%).

Четверту проміжну сполуку, 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. З використанням окислення по Сверну: до розчину оксалілхлориду (0,12мл, 1,32ммоль, 1,1екв.) в CH₂Cl₂ (2,5мл), охолодженого до -78°C, додавали ДМСО (0,18мл, 2,6ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5хв. і потім додавали 7-(4-гідроксибутокс)-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (282мг, 1,20ммоль) у вигляді розчину в CH₂Cl₂ (4,5мл) і ДМСО (1,2мл) через канюлю протягом 5хв. ДМСО необхідний для розчинення спирту. Реакційну суміш перемішували протягом 15хв. і додавали Et₃N (0,83мл, 6,0ммоль, 5екв.). Реакційна суміш ставала каламутною. Реакційній суміші давали можливість перемішуватися при -78°C протягом 10хв. і потім нагрівали до кімнатної температури. Через 30хв. при кімнатній температурі додавали H₂O і суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і

концентрували з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді світло-коричневого масла (340мг), яке використовували в наступній реакції. МС: АРСІ: М+1: 233,1 (точна маса: 232,08).

Використання IBX окислення: до розчину 7-(4-гідроксибутоксид)-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (223мг, 0,952ммоль) в ДМСО (3мл) додавали розчин IBX (400мг, 1,43ммоль) в ДМСО (4,8мл, 0,3М). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год., охолоджували до 0°C і гасили 5% NaHCO₃. Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (4х). Органічний шар промивали 5% NaHCO₃, сушили над MgSO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (175мг, 0,754ммоль, 79%). МС: АРСІ: М+1: 233,1 (точна маса: 232,08).

До розчину 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (неочищений продукт попередньої реакції) в дихлоретані (6мл) додавали 2,3-дихлорфенілпіперазингідрохлорид (321мг, 1,20ммоль) і потім Et₃N (0,34мл, 2,40ммоль, 2екв.). Отриману суспензію перемішували протягом 5хв. і додавали NaBH(OAc)₃ (356мг, 1,68ммоль, 1,4екв.) у вигляді порошку. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакцію гасили насиченим NaHCO₃ і H₂O і суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (4-5% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (378мг, 0,845ммоль, 70% за 2 стадії). Піну розчиняли в Et₂O/CH₂Cl₂ і додавали 1н. HCl в Et₂O (0,82мл). Отриманий білий осад збирали фільтруванням, промивали Et₂O і сушили з отриманням білої твердої речовини (355мг). МС: АРСІ: М+1: 447,1 (точна маса: 446,13).

Приклад В2 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(2-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,55г, 60%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,45 (с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,35 (м, 3Н), 6,60 (д, 1Н), 6,55 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,15 (ушир, с, 4Н), 2,65 (ушир, с, 4Н), 2,50 (м, 2Н), 1,85 (м, 2Н), 1,75 (м, 2Н). МС ES: m/z 480,93 (М+Н)⁺ (точна маса: 480,15).

Приклад В3 - Синтез 7-{4-[4-(2-ацетил-3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

За методикою, подібною до методики інших прикладів вище, 1-(2-хлор-6-піперазин-1-ілфеніл)етанон зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 455,2 (точна маса: 454,18).

Приклад В4 - Синтез 7-{4-[4-(3-хлор-2-етилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

За методикою, подібною до методики інших прикладів вище, гідрохлорид 1-(3-хлор-2-етилфеніл)піперазину зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 441,2 (точна маса: 440,20).

Приклад В5 - Синтез 7-{4-[4-(2-ацетил-3-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

За методикою, подібною до методики інших прикладів вище, 1-(2-фтор-6-піперазин-1-ілфеніл)етанон зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 439,2 (точна маса: 438,21).

Приклад В6 - Синтез 7-{4-[4-(3-ацетил-2-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

За методикою, подібною до методики інших прикладів вище, трифторацетат 1-(2-хлор-3-піперазин-1-ілфеніл)етанону зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки, т. пл. 108-110°C. МС: АРСІ: М+1: 455,2 (точна маса: 454,18).

Приклад В7 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-4-фтор-5-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи гідрохлорид 1-(2-хлор-4-фтор-5-метилфеніл)піперазину, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,246г, 51%). МС: АРСІ: М+1: 445,2 (точна маса: 444,17).

Приклад В8 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-4-фтор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи гідрохлорид 1-(2-хлор-4-фтор-3-метилфеніл)піперазину, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,223г, 46%). МС: АРСІ: М+1: 445,2 (точна маса: 444,17).

Приклад В9 - Синтез 7-{4-[4-(5-хлор-2-ізопропоксифеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

До суспензії 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,206г, 0,887ммоль, 1екв.) і 1-(5-хлор-2-ізопропоксифеніл)піперазину (0,328г, 0,977ммоль, 1,1екв.) в дихлоретані (5мл) додавали NaBH(OAc)₃ (0,535г, 2,524ммоль, 2,84екв.). Зависі давали можливість перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі (18 год.). Аналіз ВЕРХ показував, що реакція в основному закінчена. Суміш розбавляли етилацетатом і гасили насиченим NaHCO₃. Органічну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (2% MeOH/CH₂Cl₂) і подальше утворення HCl солі з використанням 1н. HCl в ефірі дали вказану в

заголовку сполуку (0,164г, 39%). МС: АРСІ: М+1: 471,2 (точна маса: 470,21).

Приклад В10 - Синтез 7-{4-[4-(2-ізопропоксибеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Методика відновного амінування, описана вище, з використанням 1-(2-ізопропоксибеніл)піперазину дала вказану в заголовку сполуку. МС: АРСІ: М+1: 437,3 (точна маса: 436,25).

Приклад В11 - Синтез 7-{4-[4-(2-ізобутоксифеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Методика відновного амінування, описана вище, з використанням 1-(2-ізобутоксифеніл)піперазину дала вказану в заголовку сполуку. МС: АРСІ: М+1: 451,2 (точна маса: 450,26).

Приклад В12 - Синтез 7-{4-[4-отолілпіперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-отолілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 393,2 (точна маса: 392,22).

Приклад В13 - Синтез 7-{4-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(4-фторфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 397,1 (точна маса: 396,20).

Приклад В14 - Синтез 7-{4-[4-(3-хлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(3-хлор-4-фторфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 431,2 (точна маса: 430,16).

Приклад В15 - Синтез 7-{4-[4-(3-трифторметилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(3-трифторметилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 447,2 (точна маса: 446,19).

Приклад В16 - Синтез 7-{4-[4-(2-трифторметилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(2-трифторметилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 447,2 (точна маса: 446,19).

Приклад В17 - Синтез 7-(4-{4-[2-(1,1-дифторетил)феніл]піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-[2-(1,1-дифторетил)феніл]піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,45г, 79%). ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 12,00 (с, 1Н), 10,65 (с, 1Н),

8,00 (д, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 7,58 (м, 2Н), 7,50 (м 1Н), 7,30 (м 1Н), 6,70 (д, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,60 (м, 2Н), 3,30-3,00 (м, 8Н), 2,10 (т, 3Н), 2,00-1,70 (м, 4Н).

Приклад В18 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-3-метоксифеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(2-хлор-3-метоксифеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 443,3 (точна маса: 442,18).

Приклад В19 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-3-етоксифеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(2-хлор-3-етоксифеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 457,2 (точна маса: 456,19).

Приклад В20 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-3-ізопропоксибеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(2-хлор-3-ізопропоксибеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 471,2 (точна маса: 470,21).

Приклад В21 - Синтез 7-{4-[4-(3-метил-2-феноксифеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(3-метил-2-феноксифеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 485,2 (точна маса: 484,25).

Приклад В22 - Синтез 7-{4-[4-(3-хлор-2-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(3-хлор-2-фторфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 431,2 (точна маса: 430,16).

Приклад В23 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(2-хлор-4-фторфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 431,2 (точна маса: 430,16).

Приклад В24 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(2,3-дихлор-4-фторфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 465,1 (точна маса: 464,12).

Приклад В25 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксi}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(2-хлорфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в

заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 413,1 (точна маса: 412,17).

Приклад В26 - Синтез 7-[4-(4-біфеніл-2-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-біфеніл-2-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 455,0 (точна маса: 454,24).

Приклад В27 - Синтез 7-[4-(4-(3-метокси-2-метилфеніл)піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(3-метокси-2-метилфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 423,2 (точна маса: 422,23).

Приклад В28 - Синтез 7-[4-(4-(2-хлор-3-фторфеніл)піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(2-хлор-3-фторфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 431,2 (точна маса: 430,16).

Приклад В29 - Синтез 7-[4-(4-(6-циклопропілпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 420,2 (точна маса: 419,23).

Приклад В30 - Синтез 7-[4-(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

За методикою, подібною до методики інших прикладів вище, гідробромід 2-піперазин-1-ілпіримідину зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 381,1 (точна маса: 380,20).

Приклад В31 - Синтез 7-[4-(4-(4-метоксипіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, гідрохлорид 4-метокси-2-піперазин-1-ілпіримідину [патент США 6303603] зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 411,2 (точна маса: 410,21).

Приклад В32 - Синтез 7-[4-(4-індан-4-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-індан-4-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 419,2 (точна маса: 418,24).

Приклад В33 - Синтез 7-[4-(4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 433,3 (точна маса: 432,25).

Приклад В34 - Синтез 7-[4-(4-(3-фтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(3-фтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,364г; 54 %). МС: АРСІ: М+1: 451,3 (точна маса: 450,24).

Приклад В35 - Синтез 7-[4-(4-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,391г, 59%). ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,89 (ушир, с, 1Н), 7,71 (д, 1Н), 7,63 (д, 1Н), 7,33 (т, 1Н), 6,90 (д, 1Н), 6,82 (д, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,51 (д, 1Н), 4,38 (т, 2Н), 3,16-3,04 (м, 4Н), 2,93 (т, 2Н), 2,78-2,68 (м, 4Н), 2,63 (т, 2Н), 2,56-2,48 (м, 2Н), 2,10-2,00 (м, 2Н), 1,88-1,79 (м, 2Н), 1,79-1,67 (м, 2Н). МС ES: 447,26 (М+Н)⁺ (точна маса: 446,23).

Приклад В36 - Синтез 7-[4-(4-(7,7-диметил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 2,2-диметил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 9,15 (ушир, с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,70 (д, 1Н), 7,30 (м, 2Н), 6,65 (д, 1Н), 6,55 (д, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,50 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,10 (ушир, с, 4Н), 2,90 (т, 2Н), 2,60 (ушир, с, 4Н), 2,50 (ушир, с, 2Н), 1,90 (т, 2Н), 1,90-1,60 (м, 4Н), 1,20 (с, 6Н). ES МС: 475,26 (точна маса: 474,26).

Приклад В37 - Синтез 7-[4-(4-(7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 9,30 (ушир, с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,10 (т, 1Н), 6,90 (м, 2Н), 6,60 (д, 1Н), 6,50 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 2,95-2,40 (м, 14Н), 1,90(м, 2Н), 1,70 (м, 2Н), 1,50 (м, 2Н), 1,00 (с, 6Н). ES МС: 461,29 (точна маса: 460,28).

Приклад В38 - Синтез 7-[4-(4-(7,7-дифтор-8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 2,2-дифтор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 12,03 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,84 (д, 1Н), 7,60 (т, 1Н), 7,09 (д, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 6,64 (д, 1Н), 6,38 (д, 1Н), 4,20 (т, 2Н), 3,61 (м, 2Н), 3,98-3,03 (м, 13), 1,98-1,78 (м, 4Н).

Приклад В39 - Синтез 7-{4-[4-(7,7-дифтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(7,7-дифтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,329г, 78%). ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,02 (ушир, с, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 7,62 (д, 1Н), 7,18 (т, 1Н), 6,99 (д, 1Н), 6,92 (д, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 4,39 (т, 2Н), 3,23 (т, 2Н), 3,01 (т, 2Н), 2,95-2,84 (м, 4Н), 2,74-2,56 (м, 4Н), 2,54-2,46 (м, 2Н), 2,28-2,13 (м, 2Н), 1,90-1,81 (м, 2Н), 1,79-1,68 (м, 2Н). ES MS: 469,27 (M+1)⁺ (точна маса: 468,23).

Приклад В40 - Синтез 7-{4-[4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 7-{4-[4-(7-метокси-5,8-дигідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином.

1-(7-Метокси-5,8-дигідронафталін-1-іл)піперазин (578мг, 2,37ммоль) і 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід (500мг, 2,16ммоль) розчиняли в дихлоретані (10мл). Додавали триетиламін (655мг, 6,47ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Триацетоксиборогідрид натрію (548мг, 2,59ммоль) додавали і суміш перемішували протягом 1,5 годин. Суміш гасили водою (20мл) і екстрагували дихлорметаном (20мл). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (20мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Неочищену тверду речовину очищали колонковою хроматографією (5:95 триетиламін/етилацетат) з отриманням проміжної сполуки (589мг, 59%) у вигляді білої піни. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,40 (с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,18 (т, 1Н), 7,00-6,90 (м, 2Н), 6,60 (д, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 4,80 (т, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,60 (с, 3Н), 3,50-3,48 (м, 2Н), 3,44-3,38 (м, 2Н), 2,95 (т, 4Н), 2,80-2,50 (м, 4Н), 2,44 (т, 2Н), 1,90-1,65 (м, 4Н).

7-{4-[4-(7-Метокси-5,8-дигідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (360мг, 0,78ммоль) розчиняли в суміші етанолу (6мл) і тетрагідрофурану (2мл). До отриманого розчину додавали 10% хлороводневу кислоту (1,5мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім гасили насиченим бікарбонатом натрію (10мл). Суміш екстрагували етилацетатом (20мл) і органічний шар промивали насиченим розчином солі (20мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Неочищену тверду речовину очищали колонковою хроматографією (6:94 триетиламін/етилацетат) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (263мг, 75%) у вигляді білої піни. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,15 (с, 1Н), 7,76 (д, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,20 (т, 1Н), 7,00-6,95 (м, 2Н), 6,60 (д, 1Н), 6,50 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,60 (с, 2Н), 3,04 (т, 2Н), 2,90-2,80 (м, 4Н), 2,80-2,40 (м, 8Н), 1,90-1,60 (м, 4Н). MS ES+ 447,05 (M+H)⁺ (точна маса: 446,23).

Приклад В41 - Синтез 7-{4-[4-(7-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

До розчину 7-{4-[4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (1,20г, 2,69ммоль) в метанолі (10мл) додавали порціями NaBHLi (0,41г, 10,76ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. і гасили насиченим розчином NH₄Cl і сполуку екстрагували CH₂Cl₂ (2×20мл). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (20мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і упарювали. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (10% метанол в етилацетаті) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,60г, 50%) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,25 (с, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 7,63 (д, 1Н), 7,12 (т, 1Н), 6,91 (д, 1Н), 6,85 (д, 1Н), 6,59 (д, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 4,23 (т, 2Н), 4,13-4,08 (м, 1Н), 3,25-3,20 (м, 1Н), 3,02-2,83 (м, 6Н), 2,61-2,47 (м, 6Н), 1,88-1,71 (м, 6Н). ES MS: 449,26 (M+1)⁺ (точна маса: 448,25).

Приклад В42 - Синтез 7-{4-[4-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, 5-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки, т. пл. 158-160°C. MS: APCI: M+1: 447,3 (точна маса: 446,23).

Приклад В43 - Синтез 7-{4-[4-(5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(5,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,227г, 37%). ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,00 (ушир, с, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,44 (д, 1Н), 7,30 (т, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 2,98-2,88 (м, 4Н), 2,82-2,76 (м, 2Н), 2,70-2,54 (м, 4Н), 2,48 (т, 2Н), 2,36-2,22 (м, 2Н), 2,00-1,91 (м, 2Н), 1,89-1,80 (м, 2Н), 1,77-1,66 (м, 2Н). ES MS: 469,03 (M+H)⁺ (точна маса: 468,23).

Приклад В44 - Синтез 7-{4-[4-(3-оксоіндан-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 7-піперазин-1-іліндан-1-он, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,92 (ушир, с, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,45 (т, 1Н), 6,97 (д, 1Н), 6,77 (д, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 4,38 (т, 2Н), 3,32-3,16 (м, 4Н), 3,10-3,02 (м, 2Н), 2,80-2,66 (м, 4Н), 2,66-2,62 (м, 2Н), 2,58-2,46 (м, 2Н), 1,92-1,80 (м, 2Н), 1,80-1,66 (м, 2Н). ES MS: 432,94 (M+1)⁺ (точна маса: 432,22).

Приклад В45 - Синтез 7-{4-[4-(2-оксоіндан-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 4-піперазин-1-іліндан-2-он, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,20 (ушир, с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,25 (т, 1Н), 7,05

(д, 1H), 6,90 (д, 1H), 4,40 (т, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,05 (ушир, с, 4H), 2,70 (ушир, с, 4H), 2,45 (т, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,65 (м, 2H). МС ES: m/z 433,21 (M+H)⁺ (точна маса: 432,22).

Приклад В46 - Синтез 7-[4-[4-(2,2-дифторіндан-4-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(2,2-дифторіндан-4-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,208г, 40%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,15 (ушир, с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,25 (т, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 4,40 (т, 2H), 3,35 (м, 4H), 3,05 (ушир, с, 4H), 2,75 (ушир, с, 4H), 2,50 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,75 (м, 2H). МС ES: m/z 455,11 (M+H)⁺ (точна маса: 454,22).

Приклад В47 - Синтез 7-[4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

До суміші 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (175мг, 0,754ммоль) і гідрохлориду 1-нафталін-1-ілпіперазину (206мг, 0,829ммоль) в DCE (4мл) додавали Et₃N (0,23мл, 1,66ммоль). Суміш перемішували протягом 10хв. і додавали NaBH(OAc)₃ (224мг, 1,06ммоль) у вигляді порошку. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. і потім гасили насиченим NaHCO₃. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням білої піни. Очищення рідинною хроматографією (5% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (260мг, 0,607ммоль, 80%). Піну розчиняли в мінімальній кількості CH₂Cl₂ і додавали Et₂O. Додавали 1М HCl в Et₂O (0,6мл) і утворювався білий осад. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали Et₂O і сушили з отриманням білої пластівце-подібної твердої речовини (257мг). МС: APCI: M+1: 429,2 (точна маса: 428,22).

Приклад В48 - Синтез 7-[4-[4-(6-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(6-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (195мг, 72%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 12,00 (с, 1H), 8,20-8,15 (м, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,76-7,60 (м, 2H), 7,60-7,40 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,40 (д, 1H), 4,40 (т, 2H), 3,70-3,20 (м, 10H), 2,00-1,80 (м, 4H). МС ES+ 447,18 (M+H)⁺ (точна маса: 446,21).

Приклад В49 - Синтез 7-[4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (250мг, 85%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 9,02 (с, 1H), 7,82-7,79 (м, 2H), 7,75 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,56 (д, 1H), 4,40 (т, 2H), 3,20-3,00 (м, 4H), 2,90-2,60 (м, 4H),

2,60 (т, 2H), 1,96-1,70 (м, 4H). МС ES+ 447,17 (M+1)⁺ (точна маса: 446,21).

Приклад В50 - Синтез 7-[4-[4-(8-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(8-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,32г, 42%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,20 (ушир, с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,60 (д, 1H), 6,48 (д, 1H), 4,40 (т, 2H), 3,40-3,25 (м, 2H), 3,05-2,80 (м, 4H), 2,60-2,40 (м, 4H), 1,90-1,65 (м, 4H). МС (ES+): 447,17 (M+H)⁺ (точна маса: 446,21).

Приклад В51 - Синтез 7-[4-[4-(5-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(5-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 12,00 (с, 1H), 8,03 (д, J=6,3Гц, 1H), 7,97 (д, J=6,2Гц, 1H), 7,85 (д, J=6,1Гц, 1H), 7,75 (д, J=5,8Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,22 (д, J= 5,5Гц, 1H), 6,68 (д, J=6,6Гц, 1H), 6,40 (д, J=6,70Гц, 1H), 4,40 (т, J=3,5Гц, 2H), 3,00 (с, 4H), 2,70 (с, 4H), 2,50 (ушир, с, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).

Приклад В52 - Синтез 7-[4-[4-(4-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(4-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,20 (ушир, с, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,58 (дд, 2H), 7,10-6,95 (м, 2H), 6,60 (д, 1H), 6,45 (д, 1H), 4,40 (т, 2H), 3,22-3,00 (ушир, с, 4H), 2,85-2,60 (ушир, с, 4H), 2,55 (м, 2H), 1,95-1,65 (м, 4H). МС: ES+ 447,23 (M+H)⁺ (точна маса: 446,21).

Приклад В53 - Синтез 7-[4-[4-(3-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(3-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,00 (ушир, с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,50-7,38 (м, 2H), 7,14 (дд, 1H), 6,86 (дд, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,52 (д, 1H), 4,40 (т, 2H), 3,15 (ушир, с, 4H), 2,76 (ушир, с, 4H), 2,56 (т, 2H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 2H). МС (ES+): 447,05 (M+H)⁺ (точна маса: 446,21).

Приклад В54 - Синтез 7-[4-[4-(2-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(2-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (175мг, 43%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 12,00 (с, 1H), 8,30 (д, J=6,5Гц, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,83 (м, 2H), 7,60-7,30 (м, 3H), 6,65 (д, J=8,2Гц, 1H), 6,40 (д, J=8,0Гц, 1H), 4,40 (м, 2H), 4,00 (ушир, с, 4H), 3,40-3,10 (м, 6H), 2,00-1,77 (м, 4H).

Приклад В55 - Синтез 7-{4-[4-(6,7-дифторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(6,7-дифторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,25г, 70%). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): δ 12,30 (с, 1Н), 10,55 (ушир, с, 1Н), 8,03 (м, 3Н), 7,80 (д, 1Н), 7,70 (д, 1Н), 7,55 (т, 1Н), 7,22 (д, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,70-3,10 (м, 10Н), 1,90-1,70 (м, 4Н).

Приклад В56 - Синтез 7-{4-[4-(7-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(7-хлорнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,373г, 45%). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): δ 12,01 (с, 1Н), 10,78 (с, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 8,01 (т, 2Н), 7,85 (д, 1Н), 7,74 (д, 1Н), 7,58-7,48 (м, 2Н), 7,28 (д, 1Н), 6,68 (д, 1Н), 6,37 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,64 (м, 2Н), 3,48-3,19 (м, 8Н), 1,98-1,81 (м, 4Н).

Приклад В57 - Синтез 7-{4-[4-(6-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(6-хлорнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,403г, 48%). т. пл. 208-209°C. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): δ 12,01 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,83 (д, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,55 (м, 2Н), 7,22 (д, 1Н), 6,64 (д, 1Н), 6,39 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,62 (м, 2Н), 3,53-3,09 (м, 8Н), 1,98-1,73 (м, 4Н).

Приклад В58 - Синтез 7-{4-[4-(5-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(5-хлорнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): δ 12,01 (с, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,98 (д, 1Н), 7,83 (д, 1Н), 7,77 (д, 1Н), 7,63 (т, 1Н), 7,54 (т, 1Н), 7,32 (д, 1Н), 6,68 (д, 1Н), 6,38 (дд, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,64 (м, 2Н), 3,48-3,15 (м, 8Н), 1,98-1,81 (м, 4Н).

Приклад В59 - Синтез 7-{4-[4-(8-хлорнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(8-хлорнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,257г, 41%). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): δ 12,04 (с, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,92 (дд, 1Н), 7,84 (д, 1Н), 7,76 (д, 1Н), 7,62 (дд, 1Н), 7,54 (т, 1Н), 7,46 (т, 1Н), 7,32 (дд, 1Н), 6,66 (д, 1Н), 6,38 (д, 1Н), 4,38 (т, 2Н), 3,62 (м, 2Н), 3,55-3,24 (м, 6Н), 3,12 (м, 2Н), 1,96-1,78 (м, 4Н).

Приклад В60 - Синтез 7-{4-[4-(7-метоксинафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(7-метоксинафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц,

CDCl_3): δ 8,90 (с, 1Н), 7,78-7,74 (м, 2Н), 7,62 (д, 1Н), 7,60-7,40 (м, 2Н), 7,26-7,24 (м, 1Н), 7,18-7,06 (м, 2Н), 6,60 (д, 1Н), 6,50 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 3,30-2,80 (м, 8Н), 2,60 (т, 2Н), 1,90-1,65 (м, 4Н). МС ES^+ 459,21 ($\text{M}+1$) $^+$ (точна маса: 458,23).

Приклад В61 - Синтез 7-{4-[4-(6-метоксинафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(6-метоксинафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,90 (с, 1Н), 8,10 (д, 1Н), 7,74 (д, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 7,38 (т, 1Н), 7,18-7,10 (м, 2Н), 6,98 (д, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,50 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 3,20-2,80 (м, 8Н), 2,58 (т, 2Н), 1,90-1,65 (м, 4Н). МС ES^+ 459,20 ($\text{M}+1$) $^+$ (точна маса: 458,23).

Приклад В62 - Синтез 7-{4-[4-(7-ацетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(8-піперазин-1-іл)нафталін-2-іл)етанон, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (400мг, 83%). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): δ 12,00 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,10-8,00 (м, 3Н), 7,85 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,60 (т, 1Н), 7,30 (д, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,70-3,60 (м, 2Н), 3,60-3,20 (м, 8Н), 2,80 (с, 3Н), 2,00-1,80 (м, 4Н). МС ES^+ 471,23 ($\text{M}+1$) $^+$ (точна маса: 470,23).

Приклад В63 - Синтез 7-{4-[4-(6-ацетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(5-піперазин-1-іл)нафталін-2-іл)етанон, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (300мг, 85%). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): δ 12,00 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 8,05-7,95 (м, 2Н), 7,90-7,80 (м, 2Н), 7,60 (т, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 6,64 (д, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,70-3,60 (м, 2Н), 3,50-3,32 (м, 4Н), 3,30-3,10 (м, 4Н), 2,70 (с, 3Н), 2,00-1,80 (м, 4Н). МС ES^+ 471,17 ($\text{M}+1$) $^+$ (точна маса: 470,23).

Приклад В64 - Синтез 7-{4-[4-(5-ацетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(5-піперазин-1-іл)нафталін-1-іл)етанон, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,39г, 77%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,45 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 8,30 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,90 (д, $J=5,8$ Гц, 1Н), 7,75 (м, 2Н), 7,55 (м, 2Н), 7,30 (д, $J=6,2$ Гц, 1Н), 6,70 (м, 2Н), 4,50 (т, $J=3,6$ Гц, 2Н), 4,00-3,60 (м, 4Н), 3,40-3,10 (м, 4Н), 2,80 (с, 3Н), 2,30 (м, 2Н), 2,00 (м, 4Н).

Приклад В65 - Синтез 7-{4-[4-(4-ацетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(4-піперазин-1-іл)нафталін-1-іл)етанон, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,42г, 69%). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): δ 12,00 (с, 1Н), 10,60 (с, 1Н), 8,80 (д, 1Н), 8,15 (м, 2Н), 8,00 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,60 (м, 2Н), 7,20 (д, 1Н), 6,63 (д, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 4,40 (м,

2H), 3,80-3,20 (м, 10H), 2,70 (с, 3H), 2,00-1,80 (м, 4H).

Приклад В66 - Синтез 7-{4-[4-(2-ацетилнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 1-(1-піперазин-1-іл)нафталін-2-іл)етанон, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 12,00 (с, 1H), 8,37 (м, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,60 (м, 3H), 6,70 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 6,40 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 1H), 4,40 (м, 2H), 3,60-3,40 (м, 10H), 2,66 (с, 3H), 1,90 (м, 4H).

Приклад В67 - Синтез 8-{4-[4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутил]піперазин-1-іл}нафталін-2-карбонітрилу

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1, використовуючи 8-піперазин-1-іл)нафталін-2-карбонітрил, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,341г, 24%). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,03 (с, 1H), 11,24 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,70 (т, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,40 (т, 2H), 3,68-3,21 (м, 16H), 2,40-1,90 (м, 4H).

Приклад В68 - Синтез 1-метил-7-[4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 7-хлор-1-метил-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До суспензії 7-хлор-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (1,17г, 6,49ммоль) в ТГФ (32мл), охолодженої до 0°C , додавали трет-бутоксид калію (1Mb ТГФ, 9,7мл, 9,7ммоль). Після перемішування протягом 15хв., додавали MeI (0,81мл, 13,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год. і при кімнатній температурі протягом 5год. Реакцію гасили насиченим NH_4Cl і H_2O . Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (Analoxix, RS-120, 10-50% EtOAc/гексани) дало проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,88г, 4,52ммоль, 70%). МС: АРСІ: М+1: 195,0 (точна маса: 194,02).

До розчину 4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл)бутан-1-олу (422мг, 1,48ммоль) в ТГФ (5мл), охолодженого до 0°C , додавали 7-хлор-1-метил-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (303мг, 1,56ммоль) у вигляді розчину в ТГФ (9мл) через канюлю. Реакційну суміш перемішували протягом приблизно 2год. при 0°C . Реакцію гасили насиченим NH_4Cl і суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення РХ (4% MeOH/ CH_2Cl_2) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (507мг, 1,15ммоль, 77%). Частина вказаної в заголовку сполуки (243мг, 0,549ммоль) розчиняли в Et_2O і додавали 1н. HCl в Et_2O (0,55мл). Отриманий білий осад збирали фільтруванням, промивали Et_2O і сушили з отриманням білої твердої речовини (248мг). МС: АРСІ: М+1: 443,3 (точна маса: 442,24).

Приклад С1 - Синтез 7-{3-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пропоксид]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-{3-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пропоксид]-1,8]нафтиридин, отримували таким чином. До суспензії гідрохлориду 3-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пропан-1-олу (400мг, 1,23ммоль) в ТГФ (5мл), охолодженої до -40°C , додавали KOtBu (1Mb ТГФ, 2,3мл, 2,3ммоль, 1,9екв.). Суміш ставала каламутним розчином. Після перемішування протягом 20хв. при -40°C , додавали через канюлю 2-бензилокси-7-хлор-[1,8]нафтиридин (333мг, 1,23ммоль) у вигляді розчину в ТГФ (8мл). Реакційній суміші давали повільно зігрітися до 0°C протягом 1год. Реакцію гасили насиченим NH_4Cl і H_2O і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (CH_2Cl_2 -2% MeOH/ CH_2Cl_2) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорого масла з піною (367мг, 0,701ммоль, 57%). МС: АРСІ: М+1: 523,0 (точна маса: 522,16).

2-Бензилокси-7-{3-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пропоксид]-1,8]нафтиридин (367мг, 0,701ммоль) гідрували з використанням 5% Pd/C (0,1г) в MeOH (50мл) протягом 1год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (4-5% MeOH/ CH_2Cl_2) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (181мг, 0,418ммоль, 60%). МС: АРСІ: М+1: 433,1 (точна маса: 432,11).

Приклад С2 - Синтез 7-[3-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пропоксид]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. У 12-л 4-горлу круглодонну колбу, забезпечену механічною мішалкою, термометром, входом для азоту і крапельною лійкою, завантажували розчин N-бос-піперазину (600г, 3,225ммоль) в ДМФА (3,9л), після чого безводний карбонат калію (666г, 4,82ммоль) і потім йодид натрію (72,5г, 1,25ммоль). Реакційну суміш перемішували при $\sim 80^\circ\text{C}$ протягом 16год., охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, промивали ДМФА (2×200мл) і упарювали до густої маси, яка утворювала азид протягом доби при $\sim 5^\circ\text{C}$. Тверді речовини відфільтровували, промивали гексанами (3×300мл) і сушили у вакуумі при $\sim 50^\circ\text{C}$ з отриманням 438г неочищеного продукту у вигляді білого порошку. Неочищену сполуку розчиняли в 10% метанолі в ефірі (2,5л) і пропускали через невелику колонку з силікагелем (раніше промиту ефіром, що містив 2% триетиламін). Фільтрати упарювали до густої рідини і додавали до суміші гексани-ефір (2:1, 2,5л) при перемішуванні і продовжували перемішування протягом 12год. при $\sim 5^\circ\text{C}$, фільтрували, промивали гексанами і сушили продукт з отриманням вказаної в заголовку сполуки, у вигляді білої кристалічної твердої речовини (308г, 39%).

Другу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-[3-(7-бензилокси-[1,8]нафтиридин-2-

ілокси)пропіл]піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. У 5-л 4-горлу круглодонну колбу, забезпечену механічною мішалкою, термометром, входом для азоту і крапельною лійкою, завантажували розчин трет-бутилового ефіру 4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-карбонової кислоти, (129г, 0,528моль) в безводному ТГФ (1,6л) і охолоджували до -40°C. До отриманого розчину додавали по краплях протягом 1 год. трет-бутоксид калію (580мл, 1М в ТГФ, 0,58моль) і перемішували протягом ще 30хв. 2-Бензилокси-7-хлор-[1,8]нафтиридин (130г, 0,48моль) додавали до реакційної суміші порціями при -40°C протягом 1 год. Реакційну суміш перемішували протягом 4 год., доводячи до 0°C, після чого гасили насиченим розчином хлориду амонію (1,5л) і екстрагували етилацетатом (2л і 1л). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі (1л), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з отриманням неочищеного продукту у вигляді темно-коричневої густої пасті. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі з використанням 20-25% етилацетату в гексанах для елюювання з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді густої майже безбарвної пасті (126г, 49,8%).

Третю проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-[3-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)пропіл]піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-[3-(7-бензилокси-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)пропіл]піперазин-1-карбонової кислоти (62г, 0,129моль) в метанолі (600мл) і ТГФ (150мл) додавали 10% Pd/C (6г) і суміш гідрували при атмосферному тиску при кімнатній температурі протягом 20 год. Реакційну суміш фільтрували, промивали метанолом, концентрували і піддавали вакуумному сушінню при ~50°C з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді біло-жовтої густої смолистої твердої речовини (48,8г, 94%).

Четверту проміжну сполуку, 7-(3-піперазин-1-ілпропокси)-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. У 2-л 3-горлу круглодонну колбу, забезпечену механічною мішалкою і входом для азоту, завантажували розчин трет-бутилового ефіру 4-[3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)пропіл]піперазин-1-карбонової кислоти (43,4г, 0,111моль) в дихлорметані (500мл) і потім трифтороцтову кислоту (187мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, часами вакуумуючи реакційну колбу. Виявивши відсутність вихідного матеріалу з допомогою ТШХ (10% метанол в CH₂Cl₂), видаляли розчинники спільною перегонкою з толуолом (3×). Залишок розтирали в ефірі з отриманням 62г неочищеного продукту у вигляді солі ТФО. Неочищену сіль ТФО суспендували у воді (50мл), підлужували 4н. NaOH (100мл), перемішували, промивали CH₂Cl₂ і пропускали через колонку HP-20 (300мл), заздалегідь промиту метанолом, а потім водою. Колонку ретельно промивали водою, щоб прибрати будь-які домішки основи, і елюювали метанолом. Отриманий при цьому метаноловий розчин упарювали і залишок розтирали в ефірі з

отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді не зовсім білого порошку (33г, 100%), т. пл. 192-195°C.

7-(3-Піперазин-1-ілпропокси)-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (1,5г, 4,2ммоль) вміщували в 25мл колбу з 15мл толуолу і азеотропували досуха. Суміш охолоджували до 25°C і додавали 1-бромнафталін (4,45г, 215ммоль). В окремій колбі розчиняли Pd(OAc)₂ (0,073г, 0,325ммоль) і 2-дициклогексилфосфінобіфеніл (0,180г, 0,514ммоль) в дегазованому безводному толуолі (3мл). Отриманий розчин потім додавали до суспензії двох реагентів за допомогою шприца. Додавали трет-бутоксид натрію (0,8г, 8,32ммоль), що дало суспензію при перемішуванні. Після кип'ятіння суміші із зворотним холодильником протягом ночі суміш упарювали і залишок розчиняли в дихлорметані і воді. Доводили рН до 4,5 додаванням 1н. лимонної кислоти з подальшим відділенням водної фази. Органічну фазу промивали водою і доводили рН до 12 додаванням 1н. гідроксиду натрію і насиченого розчину солі. Органічну фазу відділяли, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали до масла з суспендованими твердими частинками. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи дихлорметаном з подальшим градієнтом до 20% метанолу в етилацетаті. Вказану в заголовку сполуку витягували у вигляді кристалічної твердої речовини (0,262г). МС: APCI: M+1: 415,5 (точна маса: 414,21).

Приклад С3 - Синтез 7-[3-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)пропокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-[3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)пропіл]піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-[3-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)пропіл]піперазин-1-карбонової кислоти (62г, 0,129моль) в метанолі (600мл) і ТГФ (150мл) додавали 10% Pd/C (6г) і суміш гідрували при атмосферному тиску при кімнатній температурі протягом 20 год. Реакційну суміш фільтрували, промивали метанолом, концентрували і піддавали вакуумному сушінню при ~50°C з отриманням 43г білої жовтої густої смолистої твердої речовини. Її знову піддавали гідруванню розчиненням в суміші ДМФА-діоксан-етанол (0,3л:1л:0,2л) і додаванням свіжого Pd/C (8г). Після аналогічної обробки отримували першу проміжну сполуку у вигляді густої смоли (37г, 73,5%).

Другу проміжну сполуку, 7-(3-піперазин-1-ілпропокси)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. У 2-л 3-горлу круглодонну колбу, забезпечену механічною мішалкою і входом для азоту, завантажували розчин трет-бутилового ефіру 4-[3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)пропіл]піперазин-1-карбонової кислоти (35г, 0,089моль) в дихлорметані (500мл) і потім трифтороцтову кислоту (150мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, годинами вакуумуючи реакційну колбу. Виявивши відсутність вихідного матеріалу з допомогою ТШХ

(10% метанол в CH_2Cl_2), видаляли розчинники спільною перегонкою з толуолом (3×) з отриманням неочищеної солі ТФО у вигляді ясно-коричневої густої пасти. Неочищений матеріал суспендували у воді (50мл), підлужували 4н. NaOH (100мл), перемішували, фільтрували, промивали ретельно водою і потім ефіром і сушили у вакуумі над P_2O_5 при $\sim 50^\circ\text{C}$ з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді не зовсім білого порошку (24,4г, 93%), т. пл. $142-146^\circ\text{C}$.

По методиці, подібній до методики прикладу, описаного вище, 7-(3-піперазин-1-ілпропокси)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он зв'язували з 1-бромнафталіном, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,189г). МС: АРСІ: М+1: 417,2 (точна маса: 416,22).

Приклад С4 - Синтез 7-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]-етокси}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]етокси}-[1,8]нафтиридин, отримували таким чином. До розчину 2-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]етанолу (1,0г, 3,63ммоль) в ТГФ (6мл), охолодженого до -20°C , додавали 1М KOtBu в ТГФ (3,6мл, 3,6ммоль). Через 15хв. швидко додавали через канюлю розчин 2-бензилокси-7-хлор-[1,8]нафтиридину (1,18г, 4,35ммоль, 1,2екв.) в ТГФ (25мл). Реакційна суміш ставала коричневим розчином. Реакційній суміші давали повільно зігрітися до 0°C протягом 90хв. і потім гасили її насиченим NH_4Cl і H_2O . Суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (CH_2Cl_2 -2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало продукт з домішками з деєр більш низьким R_f . Подальше очищення рідинною хроматографією (75% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) дало проміжну сполуку у вигляді прозорого масла з білою піною (1,36г, 2,67ммоль, 74%). МС: АРСІ: М+1: 509,0 (точна маса: 508,14).

2-Бензилокси-7-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]етокси}-[1,8]нафтиридин (1,30г, 2,55ммоль) гідрували з використанням 5% Pd/C (0,4г) в MeOH (100мл) протягом 40хв. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (2-3% MeOH/EtOAc з 1% NH_4OH) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (600мг, 1,43ммоль, 56%). Використовуючи 1н. HCl в Et_2O , отримували HCl сіль у вигляді білої твердої речовини. МС: АРСІ: М+1: 419,1 (точна маса: 418,10).

Приклад С5 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]-1-метилбутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-{4-(трет-бутилдиметилсіланілокси)-1-метилбутокс]-[1,8]нафтиридин, отримували таким чином. До розчину 5-(трет-бутилдиметилсіланілокси)пентан-2-олу (1,61г, 7,39ммоль, [Tetrahedron Lett. 1979, 99]) в ТГФ (7мл), охолодженого до -30°C , додавали 1М KOtBu в ТГФ (7,4мл, 7,4ммоль). Розчин перемішували протягом 15хв. і додавали 2-

бензилокси-7-хлор-[1,8]нафтиридин (2,0г, 7,39ммоль) у вигляді розчину в ТГФ (40мл). Реакційній суміші давали зігрітися до кімнатної температури протягом 6год. Реакційну суміш гасили насиченим NH_4Cl і H_2O і екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (5% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) дало першу проміжну сполуку у вигляді прозорого масла (1,77г, 3,91ммоль, 53%). МС: АРСІ: М+1: 453,2 (точна маса: 452,25).

Другу проміжну сполуку, 4-(7-бензилокси-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)пентан-1-ол, отримували таким чином. До розчину 2-бензилокси-7-{4-(трет-бутилдиметилсіланілокси)-1-метилбутокс]-[1,8]нафтиридину (1,77г, 3,91ммоль) в ТГФ (8мл) додавали 1М TBAF в ТГФ (7,8мл, 7,8ммоль). Реакційна суміш вмиль ставала пурпурною. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Додавали насичений NaHCO_3 і суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали H_2O і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням блідо-коричневого масла. Очищення рідинною хроматографією (35-40% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) дало другу проміжну сполуку у вигляді прозорого масла (1,29г, 3,81ммоль, 97%).

Третю проміжну сполуку, 7-(4-гідрокси-1-метилбутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. 4-(7-Бензилокси-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)пентан-1-ол (1,29г, 3,81ммоль) гідрували з використанням 20% Pd/C (0,35г) в MeOH (50мл) протягом 18год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало третю проміжну сполуку у вигляді прозорого масла (0,898г, 3,59ммоль, 94%).

Четверту проміжну сполуку, 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)пентаналь, отримували наступним чином. До каламутного розчину реактиву Десса-Мартіна (2,28г, 5,38ммоль) в CH_2Cl_2 (10мл) додавали 7-(4-гідрокси-1-метилбутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,895г, 3,59ммоль) у вигляді розчину в CH_2Cl_2 (10мл). Реакційна суміш ставала прозорою і потім блідо-жовтою. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6год. Додавали насичений NaHCO_3 і насичений $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:1) і суміш перемішували протягом 10хв. Суміш екстрагували $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$ (2×). Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , H_2O і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували з отриманням коричневого масла (901мг, використовували неочищеним в подальших реакціях відновного амінування). МС: АРСІ: М+1: 249,1 (точна маса: 248,12).

До розчину 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)пентаналю (450мг, неочищений) в DCE (10мл) додавали гідрохлорид 2,3-дихлорфенілпіперазину (495мг, 1,85ммоль) і потім Et_3N (0,55мл, 3,96ммоль). Суміш перемішували протягом 10хв. і потім додавали порошкоподібний $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (534мг, 2,52ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. і потім гасили наси-

ченим NaHCO_3 . Суміш екстрагували EtOAc (2×). Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням піни. Очищення рідинною хроматографією (4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (507мг, 1,09ммоль, 61%). МС: АРСІ: М+1: 463,1 (точна маса: 462,16).

Енантіомери розділяли хіральною ВЕРХ (Chiralcel OD).

Приклад С6 - Синтез 7-[1-метил-4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували описаній вище методиці, використовуючи гідрохлорид 1-нафталін-1-ілпіперазину (460мг, 1,85ммоль). Очищення рідинною хроматографією (4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (539мг, 1,21ммоль, 67%). МС: АРСІ: М+1: 445,2 (точна маса: 444,25).

Енантіомери розділяли хіральною ВЕРХ (Chiralcel OD).

Приклад С7 - Синтез 7-(4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]-1,1-диметилбутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-[4-(трет-бутилдиметилсіланілокси)-1,1-диметилбутокс]-[1,8]нафтиридин, отримували наступним чином. До суміші 5-(трет-бутилдиметилсіланілокси)-2-метилпентан-2-олу (3,0г, 12,91ммоль, [J. Org. Chem. 1997, 62, 3153 і Tetrahedron Lett. 1979, 99]) і 2-бензилокси-7-хлор-[1,8]нафтиридину (3,49г, 12,91ммоль) в ТГФ (100мл), охолодженої до 0°C , додавали KHMDS (0,5М в толуолі, 25,8мл, 12,91ммоль). Реакційна суміш ставала темно-зеленою. Через 30хв. при 0°C , льодяну баню видаляли і реакційну суміш перемішували протягом 2год. при кімнатній температурі. Додавали насичений NH_4Cl і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (2×). Органічний шар промивали насиченим NH_4Cl і концентрували з отриманням темно-оранжевого масла. Очищення рідинною хроматографією (5% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) дало першу проміжну сполуку у вигляді прозорого масла (1,64г, 3,51ммоль, 27%). МС: АРСІ: М+1: 467,1, фрагмент: 253,1 (точна маса: 466,27).

Другу проміжну сполуку, 7-(4-гідрокси-1,1-диметилбутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. 2-Бензилокси-7-[4-(трет-бутилдиметилсіланілокси)-1,1-диметилбутокс]-[1,8]нафтиридин (1,64г, 3,51ммоль) гідрували з використанням 20% Pd/C (0,5г) в MeOH (50мл) протягом 22год. В умовах реакції видаляли TBS групу. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Залишок розчинили в EtOAc і промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі. Органіку концентрували і очищали рідинною хроматографією (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді прозорого масла, яке затверджували у вакуумі з отриманням білої твердої речовини (648мг, 2,45ммоль, 70%). МС: АРСІ: М+1: 265,1 (точна маса: 264,15).

Третю проміжну сполуку, 4-метил-4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-

ілокси)пентаналь, отримували таким чином. До каламутного розчину реактиву Десса-Мартіна (1,66г, 3,92ммоль) в CH_2Cl_2 (10мл) додавали 7-(4-гідрокси-1,1-диметилбутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (648мг, 2,45ммоль) у вигляді розчину в CH_2Cl_2 (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5год. Додавали насичений NaHCO_3 і насичений $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:1) і суміш перемішували протягом 10хв. Суміш екстрагували $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$ (2×). Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , H_2O і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували з отриманням жовтої речовини з маслом (679мг, використовували неочищеним в подальших реакціях відновного амінування). МС: АРСІ: М+1: 263,1 (точна маса: 262,13).

До розчину 4-метил-4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)пентаналу (335мг, неочищений) в DCE (6мл) додавали гідрохлорид 2,3-дихлорфенілпіперазину (335мг, 1,25ммоль) і потім Et_3N (0,35мл, 2,50ммоль). Суміш перемішували протягом 10хв. і потім додавали порошкоподібний $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (365мг, 1,72ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. і потім гасили насиченим NaHCO_3 . Суміш екстрагували EtOAc (2×). Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , H_2O і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (395мг, 0,827ммоль, 67% за 2 стадії). Піну розчиняли в Et_2O і додавали 1н. HCl в Et_2O (0,85мл). Отриманий білий осад збирали фільтруванням, промивали Et_2O і сушили з отриманням білої твердої речовини (386мг). МС: АРСІ: М+1: 477,1 (точна маса: 476,17).

Приклад С8 - Синтез 7-[1,1-диметил-4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували описаній вище методиці, використовуючи гідрохлорид 1-нафталін-1-ілпіперазину (311мг, 1,25ммоль). Очищення рідинною хроматографією (4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (384мг, 0,837ммоль, 68% за 2 стадії). Отримували так, як описано вище, HCl сіль у вигляді білої твердої речовини (385мг). МС: АРСІ: М+1: 459,2 (точна маса: 458,27).

Приклад С9 - Синтез 7-[5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-аміно-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували наступним чином. Розчин 7-аміно-[1,8]нафтиридин-2-олу $\cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ (36,0г, 139ммоль, [J. Org. Chem. 1981, 46, 833]) в 6н. HCl (600мл) гідрували з використанням 20% Pd/C протягом 2 днів. Реакційну суміш фільтрували і потім охолоджували до -50°C . Утворювався густий білий осад, який відфільтрували і промивали Et_2O . Отриману тверду речовину суспендували в Et_2O , фільтрували і сушили з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді хлороводневої солі (21,5г, 108ммоль, 78%). МС: АРСІ: М+1: 164,0 (точна маса: 163,07).

Другу проміжну сполуку, 7-хлор-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До концентрованої HCl (80мл), охолодженої до -5°C і насиченої газоподібним HCl, додавали 7-аміно-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (9,0г, 55,0ммоль) з отриманням розчину. За допомогою шприца-насоса додавали під поверхню розчин NaNO₂ (9,6г, 137,0ммоль) в H₂O (15мл) протягом 20хв. Температура була в інтервалі від -5°C до -7°C. Суміш була жовто-оранжевою суспензією під час додавання і стала темно-зеленою після додавання. Реакційну суміш вливали в насичений NaHCO₃ (500мл) при 10°C і додавали додатковий твердий NaHCO₃ для доведення рН до 7. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок розчиняли в теплому EtOAc (125мл) і відфільтровували нерозчинний матеріал. Фільтрат промивали насиченим ШгСО₃, сушили над MgSO₄ і концентрували до меншого об'єму. Отриману тверду речовину відфільтровували і сушили з отриманням другої проміжної сполуки (4,4г, 24,2ммоль, 44%). МС: АРСІ: М+1: 183,0 (точна маса: 182,02).

Третю проміжну сполуку, 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували наступним чином. До розчину 7-хлор-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (9,0г, 49,0ммоль) в диметоксигетані (160мл) додавали Pd(PPh₃)₄ (1,60г, 1,48ммоль) і потім завив 5-хлор-1-пентенілборонової кислоти (10,97г, 74,0ммоль) в диметоксигетані (20мл). Додавали розчин Na₂CO₃ (10,7г) в H₂O (50мл) і суміш нагрівали протягом ночі при 85°C. Ще додавали Pd(PPh₃)₄ (0,44г) і реакційну суміш нагрівали при 104°C протягом ночі. Реакція закінчилася. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і органічний шар відділяли. Органічний шар охолоджували до -10°C і при цьому утворювався осад. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували з отриманням коричневого масла. Масло розчиняли в Et₂O, промивали 2н. NaOH і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували з отриманням твердої речовини. Додавали Et₂O (450мл) і нерозчинну жовту тверду речовину, що залишилася, відфільтровували. Фільтрат обробляли активованим вугіллям і концентрували з отриманням твердої речовини. Тверду речовину промивали холодним Et₂O і сушили з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (7,97г, 49,0ммоль, 71%). т. пл. 70-73°C. МС: АРСІ: М+1: 251,1 (точна маса: 250,09).

Четверту проміжну сполуку, 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До суміші 2,3-дихлорфенілпіперазину (2,2г, 9,52ммоль) і 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (2,15г, 8,58ммоль) в CH₃CN (20мл) додавали розчин K₂CO₃ (2,5г, 18,1ммоль) в H₂O (10мл) і потім KI (0,1г). Реакційну суміш нагрівали при 78°C протягом 3 днів. Реакційна суміш була витрачена приблизно на 50%, тому її нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 90хв.

Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, при цьому випадали в осад тверді частинки. Суміш охолоджували в холодильнику. Тверді частинки збирали фільтруванням і промивали H₂O і насиченим розчином солі. Тверді частинки розчиняли в EtOAc, розчин промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі і сушили над MgSO₄. Розчин концентрували до зменшеного об'єму і білий осад, що утворився, відфільтровували і промивали Et₂O з отриманням білої твердої речовини. Перекристалізація з CH₃CN дала четверту проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (2,08г, 4,57ммоль, 54%). МС: АРСІ: М+1: 445,1 (точна маса: 444,15).

7-{5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (1,85г, 4,16ммоль) гідрували з використанням Ra-Ni (1г) в EtOH/ТГФ (50мл) протягом 1,4год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з отриманням твердої речовини. Перекристалізація з гарячого CH₃CN дала вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,58г, 3,54ммоль, 85%). МС: АРСІ: М+1: 447,1 (точна маса: 446,16).

Приклад С10 - Синтез 7-{5-[4-(2-хлор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 7-{5-[4-(2-хлор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину Na₂CO₃ (0,28г, 2,6ммоль) в H₂O (2мл) додавали гідрохлорид 2-хлор-3-метилфенілпіперазину (0,311г, 1,26ммоль) і 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,30г, 1,20ммоль), а потім каталітичну кількість NaI. Суміш нагрівали при 95°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину промивали декілька разів H₂O і сушили над струменем N₂. Очищення рідинною хроматографією (SiO₂, 5% EtOH/CH₂Cl₂-5% MeOH/CH₂Cl₂) дало проміжну сполуку (471мг, 1,11ммоль, 92%). МС: АРСІ: М+1: 425,2 (точна маса: 424,20).

7-{5-[4-(2-Хлор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,322г, 0,758ммоль) гідрували з використанням Ra-Ni (0,5г) в 1:1 EtOH/ТГФ (50мл) протягом 21год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (SiO₂, 5% MeOH/CH₂Cl₂-7% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-жовтої піни (282мг, 0,660ммоль, 87%). МС: АРСІ: М+1: 427,3 (точна маса: 426,22).

Приклад С11 - Синтез 7-{5-[4-(2,3-дихлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 7-{5-[4-(2,3-дихлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До суміші 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (500мг, 1,99ммоль) і біс-гідрохлориду 4-фтор-2,3-дихлорфенілпіперазину (805мг, 2,50ммоль, 1,25екв.) в CH₃CN (10мл) додавали K₂CO₃ (1,10г, 7,98ммоль, 4екв.) а потім KI (66мг, 0,40ммоль, 0,2екв.). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним

холодильником протягом 2 діб. Додавали H_2O , щоб розчинити солі, і суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідиною хроматографією (4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало проміжну сполуку у вигляді білої піни (768мг, 1,66ммоль, 83%). МС: АРСІ: М+1: 463,1 (точна маса: 462,14).

7-[5-[4-(2,3-Дихлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (633мг, 1,37ммоль) гідрували з використанням Ra-Ni (0,65г) в 1:1 EtOH/TGF (50мл) протягом 21 год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Очищення рідиною хроматографією (4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало білу піну (425мг). Піну розчиняли в CH_3CN і сполуку кристалізували. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали Et_2O і сушили з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (366мг, 0,786ммоль, 57%). МС: АРСІ: М+1: 465,1 (точна маса: 464,15).

Приклад С12 - Синтез 7-[5-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 1-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, отримували наступним чином. У реакційну колбу, що містить розчин 5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іламіну (10,0г, 67,9ммоль) в хлорбензолі (10мл), додавали гідрохлорид біс(2-хлоретил)аміну (12,12г, 67,92ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і осад фільтрували. Фільтрат розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі (0-40% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало першу проміжну сполуку у вигляді сірувато-білої твердої речовини (8,25г, 56%). МС: АРСІ: М+1: 217,2 (точна маса: 216,16).

Другу проміжну сполуку, 7-[5-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. У колбу, що містить розчин 7-[5-хлорпент-1-еніл]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,330г, 1,19ммоль) в CH_3CN (8мл) додавали 1-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин (0,388г, 1,79ммоль), а потім K_2CO_3 (0,328г, 2,38ммоль) і KI (0,039г, 0,238ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водним NaHCO_3 . Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням масла. Очищення хроматографією на силікагелі (0-10% MeOH/EtOAc) дало другу проміжну сполуку у вигляді білої піни (0,308г, 60%). Невелику частину (81мг) потім розчиняли в Et_2O і додавали 1М HCl в Et_2O (1екв.). Осад, що утворився, відфільтровували. Продукт був у вигляді білої твердої речовини (90мг). МС: АРСІ: М+1: 431,3 (точна маса: 430,27).

7-[5-[4-(5,6,7,8-Тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,225г, 0,523ммоль) гідру-

вали з використанням Ra-Ni (0,25г) в ТГФ протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з отриманням піни. Отриману піну розчиняли в Et_2O і додавали 1М HCl в Et_2O (1екв.). Осад фільтрували і сушили з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,157г, 70%). МС: АРСІ: М+1: 433,4 (точна маса: 432,29).

Приклад С13 - Синтез 7-[5-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 7-[5-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Здійснення взаємодії 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону з 1-нафталін-1-ілпіперазином по методиці прикладу С9 дало проміжну сполуку (0,340г, 0,80ммоль, 50%). МС: АРСІ: М+1: 427,2 (точна маса: 426,24).

Гідрування 7-[5-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону за методикою прикладу С9 дало вказану в заголовку сполуку (0,250г, 0,48ммоль, 75%). МС: АРСІ: М+1: 429,3 (точна маса: 428,26).

Приклад С14 - Синтез 7-[5-[4-(2-хлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 7-[5-[4-(2-хлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. У колбу, що містить розчин 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,300г, 1,19ммоль) в CH_3CN (8мл) і H_2O (3мл), додавали 1-(2-хлор-4-фторфеніл)піперазин (0,516г, 1,79ммоль), а потім K_2CO_3 (0,493г, 3,57ммоль) і KI (0,027г, 0,238ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і промивали NaHCO_3 і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням масла. Очищення хроматографією на силікагелі (0-10% MeOH/EtOAc) дало проміжну сполуку у вигляді білої піни (0,363г, 71%). Невелику частину (93 мг) потім розчиняли в Et_2O і додавали 1М HCl в Et_2O (1екв.). Утворювався осад, який відфільтровували і сушили з отриманням білої твердої речовини (97мг). МС: АРСІ: М+1: 429,2 (точна маса: 428,18).

7-[5-[4-(2-Хлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,268г, 0,623ммоль) гідрували з використанням Ra-Ni (0,2г) в ТГФ протягом 13 годин. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з отриманням масла. Додавали Et_2O і продукт випадав в осад. Суміш фільтрували і сушили з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,214г, 80%). МС: АРСІ: М+1: 431,3 (точна маса: 430,19).

Приклад С15 - Синтез 7-[5-[4-(2-хлор-4-фтор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 7-[5-[4-(2-хлор-4-фтор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину Na_2CO_3 (93мг,

0,88ммоль) в H_2O (2мл) додавали гідрохлорид 2-хлор-4-фтор-3-метилфенілпіперазину (106мг, 0,40ммоль) і 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (100мг, 0,40ммоль), а потім каталітичну кількість NaI. Суміш нагрівали при 95°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину промивали декілька разів H_2O і сушили над струменем N_2 . Очищення рідинною хроматографією (SiO_2 , 5% $EtOH/CH_2Cl_2$ -5% $MeOH/CH_2Cl_2$) дало проміжну сполуку (134мг, 0,303ммоль, 76%). МС: АРСІ: М+1: 443,2 (точна маса: 442,19).

7-{5-[4-(2-Хлор-4-фтор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,382г, 0,862ммоль) гідрували з використанням $Ra-Ni$ (0,5г) в 1:1 $EtOH/ТГФ$ (50мл) протягом 12год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (SiO_2 , 5% $MeOH/CH_2Cl_2$ -7% $MeOH/CH_2Cl_2$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-жовтої піни (342мг, 0,769ммоль, 89%). МС: АРСІ: М+1: 445,2 (точна маса: 444,21).

Приклад С16 - Синтез 7-{5-[4-(6-метилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пентил}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 7-{5-[4-(6-метилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину K_2CO_3 (1,16г, 8,38ммоль) в H_2O (3мл) додавали CH_3CN (9мл), 1-(6-метилпіридин-2-іл)піперазин (0,84г, 3,35ммоль) і 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,70г, 2,80ммоль), а потім каталітичну кількість KI (8мг). Суміш перемішували протягом 15хв. і потім нагрівали в мікрохвильовій печі (300Вт) при 120°C протягом 150хв. Після охолодження до кімнатної температури додавали насичений $NaHCO_3$ і суміш екстрагували $EtOAc$. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над $MgSO_4$ і концентрували з отриманням жовтого масла. Очищення рідинною хроматографією (колонка з SiO_2 , 40М Biotage, CH_2Cl_2 -2% $MeOH/CH_2Cl_2$) дало проміжну сполуку у вигляді піни (426мг, 1,09ммоль, 39%). МС: АРСІ: М+1: 392,1 (точна маса: 391,24).

7-{5-[4-(6-Метилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,343г, 0,876ммоль) гідрували з використанням 20% Pd/C в $EtOH$ протягом 103год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (колонка з SiO_2 , Biotage 12, CH_2Cl_2 -1% $MeOH/CH_2Cl_2$) з подальшою перекристалізацією з Et_2O дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (42мг, 0,01ммоль, 12%). МС: АРСІ: М+1: 394,2 (точна маса: 393,25).

Приклад С17 - Синтез 7-{5-[4-(6-етилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пентил}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 7-{5-[4-(6-етилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину K_2CO_3 (1,16г, 8,38ммоль) в H_2O (3мл) додавали CH_3CN (9мл), 1-(6-етилпіридин-2-іл)піперазин (0,64г, 3,36ммоль) і 7-(5-хлорпент-1-

еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,70г, 2,80ммоль), а потім каталітичну кількість KI (8мг). Суміш перемішували протягом 15хв. і потім нагрівали в мікрохвильовій печі (300Вт) при 120°C протягом 150хв. Після охолодження до кімнатної температури додавали насичений $NaHCO_3$ і суміш екстрагували $EtOAc$. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над $MgSO_4$ і концентрували з отриманням жовтого масла. Очищення рідинною хроматографією (колонка з SiO_2 , 40М Biotage, CH_2Cl_2 -1% $MeOH/CH_2Cl_2$) дало проміжну сполуку (845мг, 2,08ммоль, 74%). МС: АРСІ: М+1: 406,3 (точна маса: 405,25).

7-{5-[4-(6-етилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,515г, 1,27ммоль) гідрували з використанням 20% Pd/C в $EtOH$ протягом 103год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (колонка з SiO_2 , Biotage 12, CH_2Cl_2 -1% $MeOH/CH_2Cl_2$) з подальшою перекристалізацією з Et_2O дало вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (50мг, 0,012ммоль, 10%). МС: АРСІ: М+1: 408,2 (точна маса: 407,27).

Приклад С18 - Синтез 7-{5-[4-(6-циклопропілпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пентил}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 7-{5-[4-(6-циклопропілпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували наступним чином. До розчину K_2CO_3 (1,16г, 8,38ммоль) в H_2O (6мл) додавали CH_3CN (9мл), 1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)піперазин (0,68г, 3,35ммоль) і 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,70г, 2,80ммоль). Суміш перемішували протягом 15хв. і потім нагрівали в мікрохвильовій печі (300Вт) при 120°C протягом 150хв. Після охолодження до кімнатної температури додавали насичений $NaHCO_3$ і суміш екстрагували $EtOAc$. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над $MgSO_4$ і концентрували з отриманням жовтого масла з піною. Очищення рідинною хроматографією (колонка з SiO_2 , 40М Biotage, CH_2Cl_2 -2% $MeOH/CH_2Cl_2$) дало проміжну сполуку у вигляді жовтого масла з піною (443мг, 1,06ммоль, 38%). МС: АРСІ: М+1: 418,3 (точна маса: 417,25).

7-{5-[4-(6-Циклопропілпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,347г, 0,831ммоль) гідрували з використанням 20% Pd/C в $ТГФ$ протягом 15год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Перекристалізація з гарячого CH_3CN дала вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (288мг, 0,686ммоль, 83%). МС: АРСІ: М+1: 420,3 (точна маса: 419,27).

Приклад С19 - Синтез 7-{5-[4-(4,6-диметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пентил}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 7-{5-[4-(4,6-диметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину K_2CO_3 (1,16г, 8,38ммоль) в H_2O (3мл) додавали CH_3CN (9мл), 1-(4,6-диметилпіридин-2-іл)піперазин (0,909г,

3,34ммоль) і 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,70г, 2,80ммоль), а потім каталітичну кількість KI (8мг). Суміш перемішували протягом 15хв. і потім нагрівали в мікрохвильовій печі (300Вт) при 120°C протягом 150хв. Після охолодження до кімнатної температури додавали насичений NaHCO_3 і суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували з отриманням жовтого масла з піною. Очищення рідинною хроматографією (колонка з SiO_2 , 40М Biotage, CHCl_3 -1% MeOH/CHCl_3) дало проміжну сполуку у вигляді піни (540мг, 1,33ммоль, 48%). МС: АРСІ: М+1: 406,2 (точна маса: 405,25).

7-[5-[4-(4,6-Диметилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,54г, 1,33ммоль) гідрували з використанням 20% Pd/C в EtOH протягом 58год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (колонка з SiO_2 , Biotage 12, CHCl_3 -1% MeOH/CHCl_3) з подальшою перекристалізацією з суміші Et_2O /гексани дало вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (313мг, 0,761ммоль, 57%). МС: АРСІ: М+1: 408,2 (точна маса: 407,27).

Приклад С20 - Синтез 7-[5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-хлор-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину гексаметилдісілазан літію (26,3ммоль, 1,0М в ТГФ), що перемішується в ТГФ (10мл) при -78°C, додавали трет-бутилацетат (3,53мл, 26,3ммоль) по краплях. Суміш перемішували при -78°C протягом 30хв. і додавали по краплях N-(6-хлор-3-формілпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід (3,00г, 12,5ммоль) в ТГФ (20мл). Утворювався жовтий осад і суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і нагрівали до кімнатної температури протягом 3 годин. Додавали H_2O (10мл), суміш перемішували протягом 5 хвилин і потім розбавляли етилацетатом (20мл) і насиченим розчином солі (10мл). Органічний шар відділяли, промивали насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Сполуку перекристалізовували з етилацетату і гексанів з отриманням трет-бутилового ефіру 3-[6-хлор-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-іл]-3-гідроксипропіонової кислоти (3,52г, 79%); т. пл. 130-132°C. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,25 (ушир, с, 1Н), 7,76 (д, 1Н), 7,16 (д, 1Н), 5,05-4,98 (м, 1Н), 4,08 (д, 1Н), 2,80 (дд, 1Н), 2,70 (дд, 1Н), 1,41 (с, 9Н), 1,36 (с, 9Н); МС ES^+ 357,03 (М+Н) $^+$.

Трет-бутиловий ефір 3-[6-хлор-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-іл]-3-гідроксипропіонової кислоти (15,43г, 43,3ммоль) розчиняли в діоксані (60мл) і додавали 3н. HCl (60мл). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували до кімнатної температури і виливали на лід. Отриманий осад відфільтровували, промивали H_2O (2×20мл) і сушили з отриманням першої проміжної сполуки (7,80г, >99%); т. пл. 258-259°C. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,38 (ушир, с, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 7,94

(д, 1Н), 7,30 (д, 1Н), 6,54 (д, 1Н); МС ES^+ 180,76 (М+) (точна маса: 180,01).

Другу проміжну сполуку, 7-(5-хлорпент-1-еніл)-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. 7-Хлор-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,10г, 0,56ммоль) розчиняли в діоксані (4мл) і додавали $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (19мг 0,02ммоль). Розчин перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі і додавали 5-хлор-1-пентенілборонову кислоту (0,13г, 0,84ммоль), а потім відразу ж водний Na_2CO_3 (2мл, 2М). Суміш нагрівали при 100°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і розбавляли етилацетатом (10мл). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (10мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (етилацетат) з отриманням другої проміжної сполуки (45мг, 33%); т. пл. 125-127°C. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 9,35 (ушир, с, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,05 (д, 1Н), 6,70 (дт, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,55 (д, 1Н), 3,60 (т, 2Н), 2,60-2,40 (м, 2Н), 2,10-1,90 (м, 2Н). МС ES^+ 248,79 (М+) (точна маса: 248,07).

Третю проміжну сполуку, 7-[5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Йодид натрію (2,18г, 14,52ммоль) додавали до перемішаного розчину 7-(5-хлорпент-1-еніл)-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (1,8г, 7,26ммоль) в CH_3CN (40мл). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години і охолоджували до кімнатної температури. Додавали триетиламін (2,20г, 21,78ммоль) і моногідроклорид 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (2,91г, 10,9ммоль) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 5 годин і охолоджували до кімнатної температури. Суміш фільтрували і тверді частинки промивали етилацетатом (10мл). Фільтрат розбавляли етилацетатом (20мл), промивали насиченим NH_4Cl (20мл), насиченим NaHCO_3 (20мл), водою (20мл) і насиченим розчином солі (20мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену тверду речовину очищали колонковою хроматографією (триетиламін/ CH_2Cl_2 , 5:95) з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини (700мг, 22%). Т. пл. 176-178°C. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,98 (с, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,66 (д, 1Н), 7,20-7,10 (м, 3Н), 7,00-6,85 (м, 2Н), 6,62 (д, 1Н), 6,53 (д, 1Н), 3,20-3,00 (м, 4Н), 2,76-2,60 (м, 4Н), 2,50 (т, 2Н), 2,40-2,36 (м, 2Н), 1,82-1,75 (м, 2Н). МС ES^+ 443,06 (М $^+$) (точна маса: 442,13).

7-[5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (160мг, 0,361ммоль) гідрували з використанням нікелю Ренея (0,2г) в MeOH протягом 42год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (5% $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$ з 1% NH_4OH) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (109мг, 0,245ммоль, 68%), яку додатково очищали ВЕРХ для видалення малої кількості надмірно подрібненого побічного продукту. МС: АРСІ: М-1: 443,1 (точна маса: 444,15).

Приклад D1 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-хлор-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Розчин трет-бутилацетату (0,6мл, 4,45ммоль) додавали по краплях до розчину біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0М в ТГФ, 4,2мл, 4,2ммоль) в ТГФ (5мл) при -78°C. Жовтий розчин перемішували протягом 1 години і до суміші додавали по краплях N-(3-ацетил-6-хлоршридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід (0,503г, 1,97ммоль) в ТГФ (5мл). Жовту суспензію перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і нагрівали до кімнатної температури. Суспензія освітлювалась до жовтого розчину і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5год. Суміш гасили водою і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі до коричневої рідини. Рідину очищали колонковою хроматографією (2:1 гексани/етилацетат) з отриманням трет-бутилового ефіру 3-[6-хлор-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-іл]-3-гідроксимасляної кислоти (0,548г, 75%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 10,40 (ушир, с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,03 (д, 1H), 2,67 (д, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,32 (с, 9H). МС ES: m/z =370,86, 372,56.

Ясно-жовтий розчин трет-бутилового ефіру 3-[6-хлор-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-іл]-3-гідроксимасляної кислоти (0,473г, 1,28ммоль) в 3Н. HCl (10мл) і діоксані (10мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години. Жовту суміш охолоджували до кімнатної температури і екстрагували Et_2O . Водний шар відділяли і нейтралізували Na_2CO_3 . Білу тверду речовину відділяли від розчину і тверду речовину збирали фільтруванням з отриманням першої проміжної сполуки (0,232г, 94%) у вигляді білої твердої речовини. Т. пл. 238-239°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400МГц): δ 12,20 (ушир, с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,45 (д, 1H), 2,39 (д, 3H). МС ES: m/z =194,74, 196,62.

Другу проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-хлор-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин, отримували таким чином. Суміш 7-хлор-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,208г, 1,07ммоль), карбонату срібла (0,176г, 0,64ммоль) і бензилброміду (0,15мл, 1,26ммоль) в толуолі (5мл) нагрівали при 70°C протягом ночі. Сіру суспензію фільтрували через целіт і жовтий фільтрат концентрували у вакуумі до жовтої твердої речовини. Тверду речовину очищали колонковою хроматографією (3:1 гексани/етилацетат) з отриманням другої проміжної сполуки (0,196г, 64%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Т. пл. 150-151°C. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 8,19 (д, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,43-7,34 (м, 4H), 6,92-6,90 (с, 1H), 5,61 (с, 2H), 2,67 (с, 3H). МС ES: m/z =285,02, 287,03.

Третю проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-(4-бензилоксибутокси)-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин, отримували таким чином. Суміш 4-бензилокси-1-бутанолу (1,40мл, 7,96ммоль) в ТГФ (20мл) обробляли трет-бутоксидом калію (0,892г,

7,95ммоль). Жовтий розчин перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. До суміші додавали 2-бензилокси-7-хлор-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин (1,84г, 6,46ммоль) в ТГФ (20мл) при -40°C. Темно-червоно-коричневу суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 10 хвилин. Суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 (20мл) і екстрагували етилацетатом (3×30мл). Органічні екстракти промивали насиченим розчином солі (30мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі до коричневого залишку. Залишок очищали колонковою хроматографією (5:1 гексани/етилацетат) з отриманням третьої проміжної сполуки (1,146г, 41%) у вигляді жовтої рідини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 8,08 (д, 1H), 7,54-7,48 (м, 2H), 7,42-7,26 (м, 8H), 6,84 (д, 1H), 6,75 (с, 3H), 5,60 (с, 2H), 4,59 (т, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,58 (т, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H). МС ES: m/z =428,92 (MH+).

Четверту проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутокси)-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. У суміш 2-бензилокси-7-(4-бензилоксибутокси)-4-метил-1Н-[1,8]нафтирину (1,188г, 2,77ммоль), 10% Pd/C (вологий, 0,364г) і метанолу (160мл) в посудині Парра подавали при перемішуванні газоподібний водень (35 фунтів на кв. дюйм) протягом 4,5 годин. Каталізатор відфільтровували через подушку целіту і подушку промивали метанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням четвертої проміжної сполуки (0,580г, 84%) у вигляді білої твердої речовини. Т. пл. 172-173°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400МГц): δ 11,79 (ушир, с, 1H), 8,02 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,47 (т, 1H), 4,33 (т, 2H), 3,45 (кв., 2H), 2,36 (с, 3H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,60-1,50 (м, 2H).

Відповідно до альтернативного варіанта суміш 1,4-бутандіолу (0,177г, 1,96ммоль) в ТГФ (2мл) вміщували в герметично закупорювану скляну трубку під тиском. Суміш обробляли трет-бутоксидом калію (0,252г, 2,25ммоль) і каламутну білу суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Суспензію обробляли 7-хлор-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-оном (0,100г, 0,51ммоль) в ТГФ (2мл). Трубку під тиском закупорювали і нагрівали при 100°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли насиченим розчином NaHCO_3 (10мл) і екстрагували CH_2Cl_2 (2×30мл). Органічні екстракти промивали насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі до білого залишку. Залишок очищали колонковою хроматографією (5:95 метанол/хлороформ) з отриманням четвертої проміжної сполуки (0,081г, 63%) у вигляді білої твердої речовини. Т. пл. 172-173°C. ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400МГц): δ 11,79 (ушир, с, 1H), 8,02 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,47 (т, 1H), 4,33 (т, 2H), 3,45 (кв., 2H), 2,36 (с, 3H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,60-1,50 (м, 2H). МС ES: m/z =248,90 (MH+).

П'яту проміжну сполуку, 4-(5-метил-7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. Суміш періодинану Десса-Мартіна (1,764г, 4,16ммоль) в CH_2Cl_2 (30мл) обробляли 7-(4-

гідроксибутокс)-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-оном (0,798г, 3,21ммоль) в ТГФ (10мл) при кімнатній температурі. Злегка каламутний жовтий розчин перемішували протягом 2 годин, розбавляли Et₂O і вливали в насичений водний розчин NaHCO₃ (20мл), що містить тіосульфат натрію (3,8г, 24,0ммоль). Розчин, що не змішується, перемішували протягом 5 хвилин і органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували Et₂O. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі до білої твердої речовини. Неочищений альдегід використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення.

Неочищений 4-(5-метил-7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід з попередньої реакції в 1,2-дихлоретані (30мл) обробляли моногідрохлоридом 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (1,144г, 4,20ммоль), а потім триетиламіном (0,90мл, 6,46ммоль) і триацетоксиборогідридом натрію (0,955г, 4,50ммоль). Каламутний жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш гасили H₂O і насиченим розчином NaHCO₃ і екстрагували CH₂Cl₂. Органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі до жовтого масла. Масло очищали колонковою хроматографією (5:95 метанол/етилацетат) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,97г, 63% за 2 стадії) у вигляді білої твердої речовини. Т. пл. 181-182°C. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 7,57 (ушир, с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,18-7,12 (м, 2H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,23 (т, 2H), 3,16-3,00 (м, 5H), 2,77-2,68 (м, 4H), 2,75-2,56 (м, 1H), 2,52-2,36 (м, 3H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,28 (д, 3H). MS ES: m/z=460,70, 462,58.

Приклад D2a і D2b - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокс)-4-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутокс)-4-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. У суміш 7-(4-гідроксибутокс)-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,640г, 2,58ммоль), 10% Pd/C (вологий, 0,310г) і метанолу (160мл) в посудині Парра подавали при перемішуванні газоподібний водень (40 фунтів на кв. дюйм) протягом ночі. Каталізатор відфільтровували через подушку целіту і подушку промивали метанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі до безбарвної напівтвердої речовини. Напівтверду речовину очищали колонковою хроматографією (5:95 метанол/хлороформ) з отриманням першої проміжної сполуки (0,510г, 79%) у вигляді білої твердої речовини. Т. пл. 99-100°C. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 7,60 (ушир, с, 1H), 7,40 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,77-3,68 (м, 2H), 3,11-3,00 (м, 2H), 2,77-2,68 (м, 2H), 2,46-2,37 (м, 2H), 1,50 (ушир, с, 1H), 1,24 (д, 3H). MS ES: m/z=250,89 (MH⁺).

Другу проміжну сполуку, 4-(5-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. Суміш періодинану Десса-Мартіна (1,511г, 3,56ммоль) в CH₂Cl₂ (30мл) обробляли 7-(4-

гідроксибутокс)-4-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-оном (0,742г, 2,96ммоль) в ТГФ (10мл) при кімнатній температурі. Злегка каламутний жовтий розчин перемішували протягом 2 годин, розбавляли Et₂O і вливали в насичений водний розчин NaHCO₃ (20мл), що містить тіосульфат натрію (3,5г, 21,1ммоль). Розчин, що не змішується, перемішували протягом 5 хвилин і органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували Et₂O. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі до жовтої твердої речовини. Неочищений альдегід використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення.

Неочищений 4-(5-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід в 1,2-дихлоретані (50мл) обробляли моногідрохлоридом 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (1,104г, 4,13ммоль), а потім триетиламіном (0,80мл, 5,69ммоль) і триацетоксиборогідридом натрію (0,911г, 4,30ммоль). Каламутний жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш гасили водою і насиченим розчином NaHCO₃ і екстрагували CH₂Cl₂. Органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі до жовтого масла. Масло очищали колонковою хроматографією (5:95 метанол/етилацетат) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,08г, 79% за 2 стадії) у вигляді білої твердої речовини. Т. пл. 53-54°C. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 8,94 (ушир, с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,38 (т, 2H), 3,16-3,02 (м, 4H), 2,76-2,60 (м, 4H), 2,55-2,46 (м, 2H), 1,90-1,82 (м, 2H), 1,77-1,64 (м, 2H). MS ES: m/z=462,72, 464,58.

Енантіомери розділяли хіральною ВЕРХ (Chiralcel OD) з отриманням енантіомерів D2a і D2b.

Приклад D3 - Синтез 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-(5-хлорпент-1-еніл)-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували наступним чином. До розчину 7-хлор-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (1,01г, 5,20ммоль) в діоксані додавали Pd(PPh₃)₄ (234мг, 0,20ммоль), а потім 5-хлор-1-пентенілборонову кислоту (1,21г, 8,10ммоль). Додавали Na₂CO₃ (1,21г, 11,40ммоль) і воду (2мл) і отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Оранжеву гетерогенну суміш охолоджували до кімнатної температури і з розчину випадала в осад деяка кількість кристалів. Суміш фільтрували і фільтрат розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням жовтої твердої речовини. Перекристалізація з суміші EtOAc/гексани дала першу проміжну сполуку у вигляді золотистої твердої речовини (815мг, 60%). Т. пл. 137-138°C. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 9,00 (ушир, с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,94-6,82 (м, 1H), 6,58-6,46 (м, 2H), 3,61 (т, 2H), 2,52-2,42 (м, 2H), 2,45 (д, 3H), 2,06-1,98 (м, 2H); MS ES: m/z=263,02, 265,00.

Другу проміжну сполуку, 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Суміш 7-(5-хлорпент-1-еніл)-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (500мг, 1,90ммоль) і KI (316мг, 1,90ммоль) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 30хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури і потім обробляли моногідрохлоридом 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (630мг, 2,40ммоль), а потім K_2CO_3 (611мг, 4,40ммоль). Жовту суспензію кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 діб і потім гасили водою. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням жовтого масла. Очищення колонковою хроматографією (5% MeOH/EtOAc) дало другу проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (371мг, 42%). Т. пл. 198-199°C. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц): δ 9,03 (ушир, с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,18-7,12 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 2H), 6,59-6,46 (м, 2H), 3,16-3,02 (м, 4H), 2,74-2,60 (м, 4H), 2,54-2,47 (м, 2H), 2,45 (д, 3H), 2,40-2,32 (м, 2H), 1,83-1,72 (м, 2H); MS ES: m/z=457,40, 459,35.

7-{5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-4-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (880мг, 1,92ммоль) розчиняли в ТГФ (50мл) і вводили в посудину Парра, що містить суспензію нікелю Ренея (1,5мл осажденої суспензії у воді) в EtOH (50мл). Суміш гідрували при 45 фунтах на кв. дюйм протягом 5,5год. Реакція не закінчилася, тому додавали додатковий нікель Ренея (1мл суспензії у воді) і суміш гідрували при 45 фунтах на кв. дюйм протягом 2,5год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і промивали EtOH. Фільтрат концентрували з отриманням білої твердої речовини. Очищення колонковою хроматографією (10% MeOH/EtOAc) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (780мг, 88%). Т. пл. 195-196°C. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц): δ 9,16 (ушир, с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,18-7,12 (м, 2H), 7,06 (д, 1H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,14-3,00 (м, 4H), 2,85 (т, 2H), 2,72-2,54 (м, 4H), 2,46 (д, 3H), 2,42 (т, 2H), 1,85-1,72 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 2H), 1,48-1,36 (м, 2H); MS ES: m/z=459,08, 461,03.

Приклад D4 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлорфетл)піперазин-1-іл]бутокс]-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-хлор-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Діізопропіламін (свіжовідігнаний над натрієм, 12,8мл, 91,4ммоль, 2,2екв.) розчиняли в Et_2O (40мл) і охолоджували до -78°C. Повільно додавали бутиллітій (2,5М розчин в гексані, 37,0мл, 91,4ммоль, 2,2екв.) в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 15хв. і додавали трет-бутилпропіонат (13,8мл, 91,4ммоль, 2,2екв.) у вигляді розчину в сухому ТГФ (20мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30хв. і додавали N-(6-хлор-3-формілпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід (10,0г, 42,0ммоль, 1,0екв.) у вигляді розчину в мінімальній кількості сухого ТГФ (35мл). В інтервалі 10хв. утворювався ясно-жовтий осад і перемішування ставало складним. Реакційній суміші давали зігрітися до кімнатної

температури. Реакційну суміш, що стала темно-червоною, вливали в насичений NH_4Cl (100мл). Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Отримували трет-бутиловий ефір 3-[6-хлор-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-іл]-3-гідрокси-2-метилпропіонової кислоти у вигляді жовтого густого сиропу, який при сушінні у високому вакуумі перетворювався в піноподібну тверду речовину (20,0г, неочищену). Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Трет-бутиловий ефір 3-[6-хлор-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-іл]-3-гідрокси-2-метилпропіонової кислоти (20,0г) розчиняли в діоксані (100мл) і додавали 3н. HCl (100мл). Суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником. Через 30хв. ще додавали діоксан (15мл), оскільки в реакційній суміші був осад, і отриманий прозорий розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували на холодній водяній бані, розбавляли 20мл води і нейтралізували насиченим K_2CO_3 (80мл). Утворювався блідо-жовтий осад, який відділяли фільтруванням. Осад ретельно промивали водою і сушили у вакуумі з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді блідо-жовтої блискучої твердої речовини (7,43г, 38,18ммоль, 93% за 2 стадії). Т. пл. 259-261°C; MS: ES+ 194,78, 196,64 (точна маса: 194,02).

Другу проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-хлор-3-метил-[1,8]нафтиридин, отримували таким чином. До суміші 7-хлор-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,30г, 1,54ммоль, 1,0екв.) і карбонату срібла (0,30г, 1,08ммоль, 0,7екв.) в толуолі (10мл) додавали бензилбромід (257мкл, 2,156ммоль, 1,4екв.). Реакційну суміш перемішували при 60° С протягом ночі. ТШХ (50% EtOAc в гексані) показала закінчення реакції. Реакційну суміш фільтрували через целіт і ретельно промивали толуолом і CH_2Cl_2 . Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску і до залишку додавали гексан (20-30мл). Утворювався білий осад, який збирали фільтруванням і промивали гексаном до повного вимивання жовтого забарвлення. Другу проміжну сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (0,24г, 56%). Т. пл. 133°C; MS: ES+ 284,90, 286,56 (точна маса: 284,07).

Третю проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-(4-бензилоксибутокс)-3-метил-[1,8]нафтиридин, отримували таким чином. До розчину 4-бензилокси-1-бутанолу (0,254г, 1,4ммоль, 2,0екв.) в безводному ТГФ (5,0мл), охолодженого до -40°C, додавали трет-бутоксид калію (0,158г, 1,4ммоль, 2,0екв.) і суміш перемішували протягом 10хв. Додавали розчин 2-бензилокси-7-хлор-3-метил-[1,8]нафтирину (0,20г, 0,70ммоль, 1,0екв.) в безводному ТГФ (5,0мл) і реакційній суміші давали зігрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 10хв. при кімнатній температурі і гасили водою (5,0мл). Органічну фазу відділяли і водну фазу екстрагували етилацетатом (2×10мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з отриманням жовтого маслянистого за-

лишку, який очищали колонковою хроматографією (силікагель, гексан:EtOAc, 8:1) з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді блідо-жовтого масла (0,160г, 55%). МС: ES+ 428,98 (точна маса: 428,21).

Четверту проміжну сполуку. 7-(4-гідроксибутоксиг)-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 2-бензилокси-7-(4-бензилоксибутоксиг)-3-метил-[1,8]нафтиридину (1,0г, 4,2ммоль) в метанолі (200мл) і ТГФ (20мл) додавали 5% Pd/C (0,3г) і суміш гідрували при 35 фунтах на кв. дюйм протягом 4 годин. Завісь фільтрували через подушку целіту, промивали метанолом і фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,58г, 98%). ¹H ЯМР-спектр був дуже чистим, тому продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС: ES+ 249,03 (точна маса: 248,12).

П'яту проміжну сполуку, 4-(6-метил-7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. Суміш хлорхромату піридинію (PCC) (1,195г, 5,5ммоль, 2,5екв.) і нейтрального оксиду алюмінію (4,2г, 3,5г/1,0г PCC) в безводному CH₂Cl₂ (20мл) перемішували протягом 30хв. при кімнатній температурі. Розчин 7-(4-гідроксибутоксиг)-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,55г, 2,22ммоль, 1,0екв.) в CH₂Cl₂ (20мл) і ТГФ (5мл) додавали до реакційної суміші і перемішували протягом 2год. Реакційну суміш фільтрували через подушку діоксиду кремнію і промивали CH₂Cl₂ і потім сумішшю 5% MeOH/CH₂Cl₂. Об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі з отриманням п'ятої проміжної сполуки у вигляді темно-коричневого масла (0,65г), яке використовували без очищення в наступній реакції.

До розчину неочищеного 4-(6-метил-7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,65г, 2,24ммоль, 1,0екв.) в безводному метанолі (40мл), охолодженого до 0°C, додавали 2,3-дихлорфенілпіперазин (1,2г, 4,0ммоль, 2,0екв.). Суміш перемішували протягом 5хв. і додавали NaBH(OAc)₃ (2,3г, 11,2ммоль, 5,0екв.). Реакційну суміш доводили до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою і концентрували для повного видалення метанолу. Отриманий блідо-зелений залишок розчиняли в етилацетаті і промивали 0,5н. HCl (1×10мл), насиченим розчином NaHCO₃ (1×10мл) і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 2% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої піноподібної твердої речовини (0,2г, 30%). МС: ES+ 461,03' 463,03 (точна маса: 460,14).

Приклад D5 - Синтез 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину сполуки 7-хлор-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,75г, 4,11ммоль, 1,0екв.) в безводному діоксані (60мл)

додавали 5-хлор-1-пентенілборонову кислоту (0,92г, 6,17ммоль, 1,5екв.), K₂CO₃ (5,70г, 41,1ммоль, 10,0екв.), а потім Pd(PPh₃)₄ (0,19г, 0,16ммоль, 0,04екв.). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 48год., охолоджували і фільтрували через невеликий шар целіту. Фільтрат концентрували з отриманням блідо-жовтого залишку. Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc:гексани:MeOH, 1:1:0,2) дало першу проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,70г, 79%). Т. пл. 128-129°C. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 9,22 (ушир, с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 7,10 (д, 1Н), 6,90-6,80 (м, 1Н), 6,55 (дд, 1Н), 3,60 (т, 2Н), 2,55-2,45 (м, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 2,10-1,90 (м, 2Н); МС: ES+: 263,05 (M+H)⁺, 265,06, (точна маса: 262,09)

Другу проміжну сполуку, 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До перемішаного розчину 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,47г, 1,79ммоль, 1,0екв.) в CH₃CN (25мл) додавали KI (0,30г, 1,79ммоль, 1,0екв.) і суміш перемішували протягом 1год. Додавали триетиламін (1мл), моногідрохлорид 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (0,47г, 1,79ммоль, 1,0екв.) і K₂CO₃ (1,0г, 7,16ммоль, 4,0екв.) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 48год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Тверді частинки промивали EtOAc (5мл). Фільтрат розбавляли EtOAc (20мл) і промивали водою (20мл), насиченим розчином NaHCO₃ (10мл) і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Очищення залишку колонковою хроматографією на діоксиді кремнію (EtOAc:гексани:MeOH, 4:4:0,5-1:1:0,5) дало другу проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,28г, 34%). Т. пл. 82-84°C. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,40 (ушир, с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 7,20-7,10 (м, 3Н), 6,90-6,88 (м, 2Н), 6,50 (дд, 1Н), 3,10 (ушир, с, 4Н), 2,75 (ушир, с, 4Н), 2,52-2,50 (м, 2Н), 2,32-2,28 (м, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 1,72-1,68 (м, 2Н); МС: ES+: 457,01 (M+H)⁺, 459,00, (точна маса: 456,15).

Розчин 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,43г, 0,94ммоль) в ТГФ додавали до завіси нікелю Ренея в EtOH. Суміш гідрували протягом 4год. при 40 фунтах на кв. дюйм. Реакційну суміш фільтрували через невеликий шар целіту і промивали CH₂Cl₂ і mMeOH. Фільтрат концентрували і очищали колонковою хроматографією на діоксиді кремнію (10% MeOH/EtOAc) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,22г, 51,4%). Т. пл. 157-158°C. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,00 (ушир, с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 7,15 (м, 2Н), 7,00-6,90 (м, 2Н), 3,10 (ушир, с, 4Н), 2,80 (т, 2Н), 2,60 (ушир, с, 4Н), 2,42-2,38 (м, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 1,82-1,80 (м, 2Н), 1,70-1,60 (м, 4Н); МС: ES+: 459,01 (M+H)⁺, 460,97 (точна маса: 458,16).

Приклад D6a і D6b - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксиг)-3-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксид)-3-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Суміш 2-бензилокси-7-(4-бензилоксибутоксид)-3-метил-[1,8]нафтиридину (1,8г, 4,2ммоль) і 5% Pd/C (0,5г) в метанолі (250мл) гідрували протягом ночі при 35 фунтах на кв. дюйм. Завись фільтрували через подушку целіту, промиваючи метанолом, і фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням суміші 7-(4-гідроксибутоксид)-3-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону і 7-(4-гідроксибутоксид)-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону у вигляді безбарвного в'язкого матеріалу (0,9г). Продукти розділяли колонковою хроматографією (сілікагель, 5% метанол/CH₂Cl₂) з отриманням першої проміжної сполуки (0,45г, 1,80ммоль, 43%) у вигляді в'язкого матеріалу і 7-(4-гідроксибутоксид)-3-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,28г) у вигляді білого порошку. Загальний вихід становив 73%. МС: ES+ 251,15 (точна маса: 250,13).

Другу проміжну сполуку, 4-(6-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. Суміш хлорхромату піридинію (PCC) (0,13г, 0,6ммоль, 2,5екв.) і нейтрального оксиду алюмінію (0,45г, 3,5г/1,0г PCC) в безводному CH₂Cl₂ (5,0мл) перемішували протягом 30хв. при кімнатній температурі. Розчин 7-(4-гідроксибутоксид)-3-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,06г, 0,24ммоль, 1,0екв.) в CH₂Cl₂ (5,0мл) і ТГФ (2,0мл) додавали до реакційної суміші і перемішували протягом 2,0год. Реакційну суміш фільтрували через подушку діоксиду кремнію і промивали CH₂Cl₂. Об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді біло-жовтого масла. Неочищений продукт (0,05г) використовували на наступній стадії без очищення.

До розчину неочищеного 4-(6-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,5г, 2,0ммоль, 1,0екв.) в безводному метанолі (40мл), охолодженого до 0°C, додавали 2,3-дихлорфенілпіперазин (1,1г, 4,0ммоль, 2,0екв.). Суміш перемішували протягом 5хв. і додавали NaBH(OAc)₃ (2,14г, 10,0ммоль, 5,0екв.). Реакційну суміш доводили до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. ТШХ показувала, що все ще залишалося слідова кількість альдегіду. Ще додавали NaBH(OAc)₃ і продовжували перемішування протягом ще однієї години. ТШХ показувала, що реакція закінчилася. Реакційну суміш концентрували досуха. Отриманий біло-зелений залишок розчиняли в етилацетаті і промивали 0,5н. HCl (1×10мл), насиченим розчином NaHCO₃ (1×10мл) і насиченим розчином солі Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (сілікагель, 2% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного в'язкого матеріалу (0,63г, 75% за 2 стадії). Енантіомери розділяли хіральною ВЕРХ (Chiralpak AD, 40:60 гексан/ЕtОН) з отриманням енантіомерів D6a і D6b. МС: APCI: M+1: 463,1 (точна маса: 462,16).

Приклад D7 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-хлор-3,4-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували наступним чином. До розчину діізопропіламіну (0,60г, 0,83мл, 5,9ммоль), що перемішується, в Et₂O (15мл) при -78°C додавали n-бутиллітій (2,4мл, 2,5М в гексанах, 5,9ммоль). Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і додавали по краплях трет-бутилпропіонат (0,77г, 0,89мл, 5,9ммоль). Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і додавали по краплях N-(3-ацетил-6-хлорпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід (0,50г, 1,9ммоль) в Et₂O (3мл). Утворювався жовтий осад і суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і нагрівали до кімнатної температури протягом 3 годин. Додавали воду (10мл), суміш перемішували протягом 5 хвилин і потім розбавляли етилацетатом (20мл) і насиченим розчином солі (10мл). Органічний шар відділяли, промивали насиченим розчином солі (2×20мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло перекристалізовували з гексанів з отриманням трет-бутилового ефіру 3-[6-хлор-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-іл]-3-гідрокси-2-метилмасляної кислоти (0,48г, 64%). Т. пл. 146-148°C. ¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃): δ 10,50 (ушир, с, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 5,30 (с, 1H), 3,10 (кв., 1H), 1,48 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,30 (с, 9H), 1,22 (д, 3H). МС ES+ 384,82 (M⁺).

Водну 3н. HCl (20мл) додавали до трет-бутилового ефіру 3-[6-хлор-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-іл]-3-гідрокси-2-метилмасляної кислоти (4,5г, 15,8ммоль) в діоксані (20мл). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували до кімнатної температури і виливали на лід. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою (2×20мл) і сушили з отриманням першої проміжної сполуки (2,4г, 96%). Т. пл. 239-241°C. ¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃): δ 10,0 (ушир, с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,30 (с, 3H). МС ES+ 208,99 (M+H)⁺ (точна маса: 208,04).

Другу проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-хлор-3,4-диметил-[1,8]нафтиридин, отримували наступним чином. 7-Хлор-3,4-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (0,20г, 0,96ммоль) в толуолі (10мл) обробляли карбонатом срібла (0,20г, 0,73ммоль), а потім бензилбромідом (0,25г, 0,17мл, 1,4ммоль). Суміш перемішували при 60°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло перекристалізовували з гексанів з отриманням другої проміжної сполуки (87мг, 30%). Т. пл. 140-141°C. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,20 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,42-7,30 (м, 5H), 5,62 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,40 (с, 3H). МС ES+ 299,04 (M+H)⁺ (точна маса: 298,09).

Третю проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-(4-бензилоксибутоксид)-3,4-диметил-[1,8]нафтиридин, отримували наступним чином. До розчину 4-бензилокси-1-бутанолу (500мг, 0,49мл, 2,77ммоль), що перемішується в ТГФ (6мл), при -45°C додавали трет-бутоксид калію

(311мг, 2,77ммоль). Суміш перемішували при -45°C протягом 10 хвилин і потім додавали 2-бензилокси-7-хлор-3,4-диметил-[1,8]нафтиридин (661мг, 2,31ммоль) в ТГФ (5мл). Розчин набував червонуватого кольору і йому давали зігрітися до кімнатної температури протягом 2 годин. Додавали насичений NH_4Cl (3мл) і розчин розбавляли етилацетатом (20мл) і промивали водою (20мл), насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло очищали колонковою хроматографією (2:1 гексан/ Et_2O) з отриманням третьої проміжної сполуки (580мг, 57%) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,10 (д, 1H), 7,55-7,50 (м, 2H), 7,40-7,20 (м, 8H), 6,80 (д, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,56 (т, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,58 (т, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,00-1,80 (м, 4H). МС ES^+ 442,93 (M^+) (точна маса: 442,23).

Четверту проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-диметил-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 2-бензилокси-7-(4-бензилоксибутоксид)-3,4-диметил-1H-[1,8]нафтирину (500мг, 1,1ммоль) в MeOH (20мл) додавали 10% Pd/C (200мг) і суміш струшували при тиску H_2 45 фунтів на кв. дюйм протягом 3 годин. Суміш потім фільтрували через целіт і концентрували у вакуумі з отриманням четвертої проміжної сполуки (272мг, 92%) у вигляді білої твердої речовини. Т. пл. 172-174°C. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,80 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 6,61 (д, 1H), 4,42 (т, 1H), 4,34 (т, 2H), 3,45 (т, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,60-1,55 (м, 2H). МС ES^+ 263,06 ($\text{M}+\text{H}^+$) (точна маса: 262,13).

П'яту проміжну сполуку, 4-(5,6-диметил-7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До перемішаного розчину періодинану Десса-Мартіна (178мг, 0,42ммоль) в CH_2Cl_2 (10мл) при кімнатній температурі додавали 7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-диметил-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (100мг, 0,38ммоль) в ТГФ (6мл). Отриману суміш перемішували протягом 1 години і потім додавали Et_2O (10мл). Отриману суспензію вливали в суміш насиченого NaHCO_3 (10мл) і $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (464мг, 2,94ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин. Органічний шар відділяли, промивали насиченим NaHCO_3 (10мл) і насиченим розчином солі (10мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений альдегід використовували без очищення на наступній стадії.

Неочищений 4-(5,6-диметил-7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід (100мг, 0,38ммоль) розчиняли в дихлоретані (7мл) і додавали моногідрохлорид 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (112мг, 0,42ммоль), а потім триетиламін (39мг, 0,05мл, 1,14ммоль). Суміш перемішували протягом 5 хвилин і додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (81мг, 0,38ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і додавали воду (5мл). Органічний шар відділяли, промивали насиченим розчином солі (10мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену тверду речовину

очищали колонковою хроматографією (1:9 метанол/етилацетат) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (123мг, 68%) у вигляді білої твердої речовини. Т. пл. 161-163°C. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,98 (ушир, с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 7,00-6,90 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 4,20 (т, 2H), 3,15-3,00 (м, 4H), 2,75-2,60 (м, 4H), 2,50 (т, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,85-1,60 (м, 4H). МС ES^+ 474,76 (M^+) (точна маса: 474,16).

Приклад D8 - Синтез 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-3,4-диметил-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-диметил-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До перемішаного розчину 7-хлор-3,4-диметил-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (2,0г, 9,6ммоль) в діоксані (20мл) додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (334мг, 0,29ммоль) і суміш перемішували протягом 5хв. Додавали 5-хлор-1-пентенілборонову кислоту (2,140г, 14,42ммоль), а потім водний Na_2CO_3 (2М, 20мл) і суміш нагрівали при 100°C протягом 18год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою (20мл) і етилацетатом (30мл). Органічний шар відділяли і промивали насиченим розчином солі (20мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали. Неочищену тверду речовину перекристалізовували з суміші CH_2Cl_2 /гексани з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,12г, 42%). Т. пл. 152-153°C. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,95 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,82 (дт, 1H), 6,50 (д, 1H), 3,60 (т, 2H), 2,46-2,40 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,04-1,98 (м, 2H). МС ES^+ 277,06 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Другу проміжну сполуку, 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-диметил-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували наступним чином. До перемішаного розчину 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-диметил-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (500мг, 1,81ммоль) в CH_3CN (20мл) додавали моногідрохлорид 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (581мг, 2,17ммоль), KI (361мг, 2,17ммоль) і K_2CO_3 (1,25г, 9,05ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 48год., охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою (10мл) і CH_2Cl_2 (10мл). Органічний шар відділяли, промивали водою (10мл) і насиченим розчином солі (10мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали у вакуумі. Неочищену тверду речовину очищали колонковою хроматографією (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (416мг, 49%). Т. пл. 92-97°C. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 10,00 (ушир, с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 6,98-6,80 (м, 2H), 6,56 (д, 1H), 3,10-3,00 (м, 4H), 2,80-2,60 (м, 4H), 2,50 (т, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,38-2,24 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,82-1,70 (м, 2H). МС ES^+ 471,02 ($\text{M}+\text{H}^+$) (точна маса: 470,16).

7-{5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-диметил-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (80мг, 0,17ммоль) розчиняли в мінімальній кількості ТГФ (2мл) і розчин розбавляли етанолом (10мл). Розчин обробляли нікелем Ренея (0,5мл, завись у воді) і струшували при тиску H_2 45 фун-

тів на кв. дюйм протягом 3 год. Суміш фільтрували через целіт. Подушку целіту промивали ТГФ (2×10 мл) і фільтрат упарювали у вакуумі. Неочищену тверду речовину очищали колонковою хроматографією (5% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (64 мг, 80%). Т. пл. 202–203 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,98 (ушир, с, 1H) 7,84 (д, 1H), 7,20–7,15 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 6,98–6,95 (м, 1H), 3,15–3,00 (м, 4H), 2,81 (т, 2H), 2,70–2,55 (м, 4H), 2,46–2,36 (м, 5H), 2,22 (с, 3H), 1,82–1,75 (м, 2H), 1,60–1,50 (м, 2H), 1,45–1,36 (м, 2H). MS ES+ 473,00 (M+H)⁺ (точна маса: 472,18).

Приклад D9 - Синтез 7-[4-[2-(3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокс]-3-фтор-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, N-[3-форміл-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксипіридин-2-іл]-2,2-диметилпропіонамід, отримували таким чином. До охолодженого (-78 °С) розчину 2,2-диметил-N-[6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксипіридин-2-іл]пропіонамиду (7,0 г, 20 ммоль) в ТГФ додавали n-BuLi (20 мл, 2,5 М в гексані, 50 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 3,5 год. і потім охолоджували зворотно до -78 °С. Додавали по краплях ДМФА (4,6 мл, 60 ммоль) при енергійному перемішуванні. Охолоджувальну баню видаляли і реакційній суміші давали зігрітися до 0 °С. Реакційну суміш гасили насиченим водним NH₄Cl (20 мл) і екстрагували EtOAc (300 мл). Органічний шар промивали водою (2×20 мл) і насиченим розчином солі (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням масла, яке очищали колонковою хроматографією (20% EtOAc/гексани) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді блідо-жовтого масла (5,8 г, 77%). ¹H ЯМР (400 МГц, δ м. д.): 11,50 (ушир, с, 1H), 9,85 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 4,55 (м, 3H), 3,85 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 2,00–1,50 (м, 10H), 1,40 (с, 9H).

Другу проміжну сполуку, 3-фтор-7-(4-гідроксибутокс)-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До суміші N-[3-форміл-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксипіридин-2-іл]-2,2-диметилпропіонамиду (4,10 г, 10,85 ммоль), триетил-2-фтор-2-фосфоноацетату (5,30 г, 21,70 ммоль, 2 екв.) і LiCl (0,91 г, 21,70 ммоль, 2 екв.) в CH₃CN додавали DBU (3,30 г, 21,70 ммоль, 2 екв.) по краплях з такою швидкістю, щоб температура суміші не перевищувала 30 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і гасили насиченим NH₄Cl (30 мл). Суміш екстрагували EtOAc (200 мл). Органічний шар промивали водою (20 мл) і насиченим розчином солі (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням суміші цис- і транс-α,β-ненасичених складних ефірів. Отриману суміш розчиняли в діоксані (40 мл) і 3N. HCl (20 мл) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані і нейтралізували K₂CO₃ (pH 8). Суміш екстрагували ТГФ (250 мл). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (30 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (5% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді

блідо-жовтої твердої речовини (700 мг, 26%). ¹H ЯМР (400 МГц, δ м. д.): 7,90 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,42 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,70 (м, 2H).

До суспензії періодинау Десса-Мартіна (1,09 г, 2,56 ммоль, 1,2 екв.) в CH₂Cl₂ (30 мл) додавали розчин 3-фтор-7-(4-гідроксибутокс)-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,538 г, 2,13 ммоль) в ТГФ (10 мл)/ДМСО (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Реакційну суміш розбавляли Et₂O (100 мл) і гасили водним NaHCO₃ (30 мл), що містить Na₂S₂O₃ (2,36 г, 14,91 ммоль, 7 екв.). Після екстрагування Et₂O (3×50 мл) об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням неочищеного альдегіду у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. До розчину альдегіду в 1,2-дихлоретані (40 мл) додавали моногідрохлорид 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (0,803 г, 3,0 ммоль, 1,4 екв.), Et₃N (0,54 мл, 4,0 ммоль, 1,9 екв.) і NaBH(OAc)₃ (0,631 г, 3,0 ммоль, 1,4 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і потім гасили водою і насиченим NaHCO₃. Після екстрагування CH₂Cl₂ (3×50 мл) об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (3% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (900 мг, 91% в дві стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, δ м. д.): 12,60 (ушир, с, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,10 (м, 1H), 6,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,40 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,00 (ушир, с, 4H), 2,50 (ушир, с, 4H), 2,40 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,60 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР: -140 м. д.; MS: 465 (M+H)⁺ (точна маса: 464,12).

Приклад D10 - Синтез 3-фтор-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

До суспензії періодинау Десса-Мартіна (0,79 г, 1,86 ммоль, 1,2 екв.) в CH₂Cl₂ (20 мл) додавали розчин 3-фтор-7-(4-гідроксибутокс)-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,39 г, 1,5 ммоль) в ТГФ (6 мл)/ДМСО (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Реакційну суміш розбавляли Et₂O (100 мл) і гасили водним NaHCO₃ (20 мл), що містить Na₂S₂O₃ (1,66 г, 10,5 ммоль, 7 екв.). Після екстрагування Et₂O (3×50 мл) об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням неочищеного альдегіду у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. До розчину альдегіду в 1,2-дихлоретані (20 мл) додавали моногідрохлорид 1-нафталін-1-ілпіперазину (0,522 г, 2,1 ммоль, 1,4 екв.), Et₃N (0,38 мл, 2,85 ммоль, 1,9 екв.) і NaBH(OAc)₃ (0,445 г, 2,1 ммоль, 1,4 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і гасили водою і насиченим NaHCO₃. Після екстрагування CH₂Cl₂ (3×50 мл) об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (3% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (430 мг, 62% в дві стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, δ м. д.): 12,60 (ушир, с, 1H), 8,10

(д, J=6,0Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,2Гц, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,60 (д, J=6,0Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,40 (д, J=6,0Гц, 1H), 7,10 (д, J=6,0Гц, 1H), 6,75 (д, J=7,0Гц, 1H), 4,35 (т, J=4,0Гц, 2H), 3,00 (ушир, с, 4H), 2,60 (ушир, с, 4H), 2,40 (т, J=3,8Гц, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,60 (м, 2H); ^{19}F ЯМР: -140 м. д.; МС: 447 (M+H)⁺ (точна маса: 446,21).

Приклад D11 - Синтез 7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-3-(2,2,2-трифторетил)-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутокси)-3-(2,2,2-трифторетил)-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували наступним чином. До охолодженого (-78°C) розчину LiHMDS (47,6мл, 1Mб ТГФ) додавали етил 4,4,4-трифторбутират (8,10г, 47,6ммоль) по краплях і суміш перемішували протягом 1 години. Додавали розчин N-{3-форміл-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутокси]піридин-2-іл}-2,2-диметилпропіонаміду (3,0г, 7,93ммоль) в ТГФ (15мл). Потім прибирали охолоджувальну баню і реакційній суміші давали поступово зігріватися до 0°C. Реакцію гасили водним NH₄Cl (30мл) і суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням продукту конденсації, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Неочищений матеріал, отриманий на останній стадії, розчиняли в діоксані (30мл) і 3н. HCl (15мл). Отриманий розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі і нейтралізували K₂CO₃ (рН 8) при охолодженні на крижаній бані. Суміш екстрагували EtOAc (3×50мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням суміші необхідного продукту, 7-(4-гідроксибутокси)-3-(2,2,2-трифторетил)-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону і побічного продукту, етилового ефіру 2-[2-аміно-6-(4-гідроксибутокси)піридин-3-ілметиле]-4,4,4-трифтормасляної кислоти. Неочищену суміш розчиняли в MeOH (20мл) і воді (10мл) і додавали КОН (1,07г). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш концентрували і залишок екстрагували EtOAc (3×50мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням масла, яке очищали хроматографією на силікагелі (3% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням проміжної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (260мг, 10% в три стадії). ^1H ЯМР (400МГц, δ м. д.): 9,78 (ушир, с, 1H), 7,75 (д, J=5,6Гц, 2H), 6,60 (д, J=5,6 Гц), 4,70 (т, J=3,4 Гц), 4,50 (т, J=3,6 Гц), 3,80 (м, 2H), 3,50 (кв., J=7Гц, 2H), 1,60-2,00 (м, 4H), ^{19}F ЯМР: -65 м. д. МС: 317 (M⁺).

До суспензії періодинану Десса-Мартіна (0,419г, 0,99ммоль, 1,2екв.) в CH₂Cl₂ (20мл) додавали розчин 7-(4-гідроксибутокси)-3-(2,2,2-трифторетил)-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,26г, 0,82ммоль) в ТГФ (8мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Додавали Et₂O (100мл) для розбавлення реакційної суміші. Реакцію гасили водним NaHCO₃ (20мл), що містить Na₂S₂O₃ (0,91г, 5,74ммоль, 7екв.). Після екстрагування Et₂O (3×50мл) об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі

(20мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням неочищеного альдегіду у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. До розчину неочищеного альдегіду в 1,2-дихлоретані (20мл) додавали моногідрохлорид 1-нафталін-1-ілпіперазину (0,286г, 1,15ммоль, 1,4екв.), Et₃N (0,21мл, 1,56ммоль, 1,9екв.) і NaBH(OAc)₃ (0,241г, 1,15ммоль, 1,4екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Реакцію гасили водою і насиченим NaHCO₃. Після екстрагування CH₂Cl₂ (3×50мл) об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (2% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (200мг, 50% в дві стадії). ^1H ЯМР (400МГц, δ м. д.): 9,05 (ушир, с, 1H), 8,20 (д, J=6,2Гц, 1H), 7,80 (д, J=6,0Гц, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,58 (д, J=6,3Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,40 (т, J=6,3Гц, 1H), 7,10 (д, J=5,3Гц, 1H), 6,40 (д, J=6,5Гц, 1H), 4,40 (т, J=4,2Гц, 2H), 3,50 (кв., J=7,5Гц, 2H), 3,20 (ушир, с, 4H), 2,80 (ушир, с, 4H), 2,60 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), ^{19}F ЯМР: -65,6 м. д. МС: 511 (M⁺). Елементний аналіз: Розраховано для C₂₈H₂₉F₃N₄O₂: C, 65,88; H, 5,69; N, 10,98, Знайдено: C, 66,08; H, 5,89; N, 10,67.

Приклад D12 - Синтез 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, метиловий ефір 3-[6-хлор-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-іл]-3-гідрокси-2,2-диметилпропіонової кислоти, отримували таким чином. До перемішаного розчину оксалілхлориду (11,0г, 87,0ммоль) в CH₂Cl₂ (180мл) при 60°C додавали розчин ДМСО (12,9мл, 182ммоль) в CH₂Cl₂ (40мл) по краплях з високою швидкістю. Отриманий розчин перемішували протягом 5хв., потім розчин метил 2,2-диметил-3-гідроксипропіонату (10,0г, 75,6ммоль) в CH₂Cl₂ (10мл) додавали по краплях протягом 10хв. Каламутну суміш потім перемішували протягом 15хв., додаючи протягом вказаного часу триетиламін (52мл, 380ммоль) по краплях для підтримки температури на рівні або нижче за -50°C. Після перемішування протягом 5хв. суміші давали зігрітися до кімнатної температури, після чого додавали воду (200мл). Розділяли шари і водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2×100мл). Об'єднані органічні шари промивали послідовно 1M HCl (100мл), водою (100мл), насиченим розчином NaHCO₃ (100мл), водою (100мл) і насиченим розчином солі (100мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі, доти, поки не залишався лише невеликий об'єм CH₂Cl₂, щоб мінімізувати втрату летючого продукту. Неочищений продукт очищали вакуумною перегонкою з отриманням необхідного продукту, метилового ефіру 2,2-диметил-3-оксопропіонової кислоти (8,1г, 83%, 89°C, біля 80мм рт. стовпчика). ^1H ЯМР (CDCl₃) δ 9,67 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).

До розчину N-(6-хлорпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонаміду (12,0г, 56,6ммоль) в ТГФ (180мл), що перемішується при -78°C, додавали по краплях н-бутиллітій (95,0мл, 153ммоль, 1,6M в гексанах). Після того як додавання закінчували,

суміш нагрівали до -20°C і перемішували при даній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш потім охолоджували до -78°C і додавали, через канюлю, до розчину метилового ефіру 2,2-диметил-3-оксипропіонової кислоти (14,7г, 130ммоль), що перемішується в ТГФ (50мл) при -78°C . Після перемішування протягом 2 год. реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину NH_4Cl , розбавляли етилацетатом (50мл) і нагрівали до кімнатної температури. Органічний шар видаляли і промивали водою (50мл), насиченим NaHCO_3 (50мл), водою (50мл) і насиченим розчином солі (50мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (90:10-50:50 гексани/етилацетат) з отриманням першої проміжної сполуки (10,7г, 55%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,77 (ушир, с, 1H), 7,65 (д, J= 8,1Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,1Гц, 1H), 5,06 (д, J=3,8Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,61 (д, J=3,9Гц, 1H), 1,33 (с, 9H), 1,24 (с, 3H), 1,21 (с, 3H); МС (ESI) m/z 343 $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$.

Другу проміжну сполуку, 7-хлор-4-гідрокси-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Метилловий ефір 3-[6-хлор-2-(2,2-диметилпропіонаміно)піридин-3-іл]-3-гідрокси-2,2-диметилпропіонової кислоти (2,0г, 5,8ммоль) частково розчиняли в суміші 3М HCl і діоксану (1:1, 120мл). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 90хв., охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом (100мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (100мл). Водний шар видаляли і екстрагували етилацетатом (2 \times 30мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі (50мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (80:20-40:60 гексани/етилацетат) з отриманням другої проміжної сполуки (0,85г, 65%) у вигляді блідо-жовтої піноподібної твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,78 (ушир, с, 1H), 7,69 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,7Гц, 1H), 4,53 (д, J=4,7Гц, 1H), 2,12 (д, J=5,0Гц, 1H), 1,26 (с, 3H), 1,23 (с, 3H); МС (ESI) m/z 227 $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$; Елементний аналіз: Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$: С, 52,99; Н, 4,89; N, 12,36; Cl, 15,64. Знайдено: С, 53,17; Н, 4,88; N, 12,27; Cl, 15,63.

Третю проміжну сполуку, 7-хлор-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували наступним чином. До розчину 7-хлор-4-гідрокси-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,71г, 3,14ммоль) в ТФО (10мл) додавали триетилсилан (1,5мл, 9,7ммоль, 3,1екв.). Суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 , промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі і концентрували з отриманням твердої речовини. Тверду речовину розтирали в гексанах і відфільтровували з отриманням третьої проміжної сполуки (520мг, 80%). МС: ESI: m/z : 210,98 (точна маса: 210,06).

Четверту проміжну сполуку, 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. У 100-мл круглодонну колбу завантажували 7-хлор-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (520мг, 2,47ммоль), 5-хлорпент-1-енілборонову кислоту (769мг, 5,2ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,14г, 0,12ммоль, 5мол.%) і Na_2CO_3 (262мг, 2,47ммоль). Додавали DME (20мл) і H_2O (5мл) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 11 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Розчинники випарювали і залишок розподіляли між EtOAc (50мл) і H_2O (50мл). Органічний шар промивали H_2O , насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (SiO_2 , 5-35% EtOAc/гексани) дало четверту проміжну сполуку (560мг, 82%). МС: ESI: m/z : 279,12 (точна маса: 278,12).

П'яту проміжну сполуку, 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували наступним чином. До розчину 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,55г, 1,98ммоль) в CH_3CN (50мл) додавали 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазин (0,63г, 2,37ммоль), K_2CO_3 (0,87г, 6,34ммоль) і NaI (0,35г, 2,37ммоль). Суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 3 діб. Реакційну суміш вливали в H_2O і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (Biotage 25M, CH_2Cl_2 -5% MeOH/ CH_2Cl_2) дало продукт з домішкою невеликої кількості початкової сполуки хлору. Повторне очищення рідинною хроматографією (Biotage 25M, EtOAc-5% MeOH/EtOAc) дало чисту п'яту проміжну сполуку (640мг, 68%). МС: ESI: m/z : 473,34 (точна маса: 472,18).

У шейкер Парра завантажували PtO_2 (0,12г) і додавали EtOAc (25мл) в атмосфері N_2 . Каталізатор струшували в атмосфері H_2 (50 фунтів на кв. дюйм) протягом 10хв. і додавали суспензію 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,54г, 1,15ммоль) в EtOAc (125мл). Суміш струшували в атмосфері H_2 (50 фунтів на кв. дюйм) протягом 1,5 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промиваючи MeOH, і фільтрат концентрували з отриманням маслянистого залишку. Додавали гексани і суміш концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,54г, 99%). МС: ESI: m/z : 475,32 (точна маса: 474,20).

Приклад D13 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлорфетл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-хлор-3,3-диметил-1H-[1,8]нафтиридин-2,4-діон, отримували таким чином. До суспензії періодинау Десса-Мартіна (5,61г, 13,23ммоль) в CH_2Cl_2 (25мл) додавали розчин 7-хлор-4-гідрокси-3,3-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (2,0г,

8,82ммоль) в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TГФ}$ (40 мл/10мл) через канюлю. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. По закінченні додавали суміш (1:1) насиченого $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ і насиченого NaHCO_3 (75мл), а потім Et_2O . Суміш перемішували протягом 20 хвилин і потім екстрагували сумішшю $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$ (1:2). Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини (1,96г, 98%). МС: АРСІ: М+1: 225,1 (точна маса: 224,04).

Другу проміжну сполуку, 7-(4-бензилоксибутоксид)-3,3-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2,4-діон, отримували таким чином. До розчину 4-бензилоксибутан-1-олу (4,7мл, 26,70ммоль) в сухому ТГФ додавали KO^tBu (1М в ТГФ, 25,3мл, 25,34ммоль). Суміш перемішували протягом 20 хвилин і потім додавали до розчину 7-хлор-3,3-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2,4-діону (1,5г, 6,67ммоль) в сухому ТГФ. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш гасили насиченим NH_4Cl і розподіляли між водою і EtOAc . Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією на силікагелі (10-40% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) дало другу проміжну сполуку у вигляді безбарвного масла (2,25г, 91%). МС: АРСІ: М+1: 369,5 (точна маса: 368,17).

Третю проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксид)-3,3-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. 7-(4-Бензилоксибутоксид)-3,3-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2,4-діон (2,26г, 6,13ммоль) гідрували, з використанням 20% Pd/C (0,25г) в ТГФ протягом 1 год. Отримували суміш вказаної в заголовку сполуки і 4-гідрокси-7-(4-гідроксибутоксид)-3,3-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он. Суміш фільтрували і концентрували з отриманням масла. Очищення рідинною хроматографією на силікагелі (50-100% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) дало третю проміжну сполуку (0,321г, 19%). МС: АРСІ: М+1: 265,1 (точна маса: 264,15).

Четверту проміжну сполуку, 4-(6,6-диметил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До суспензії періодинану Десса-Мартіна (0,693г, 1,63ммоль) в сухому CH_2Cl_2 (5мл) додавали розчин 7-(4-гідроксибутоксид)-3,3-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,287г, 1,08ммоль) в сухому CH_2Cl_2 (5мл) через канюлю. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 годин. Додавали суміш (1:1) насиченого NaHCO_3 і насиченого $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30мл), а потім Et_2O . Суміш перемішували протягом 15 хвилин і потім екстрагували сумішшю $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$. Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,268г, 1,02ммоль, 94%). МС: АРСІ: М-1: 261,0 (точна маса: 262,13).

До розчину 4-(6,6-диметил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,250г, 0,953ммоль) в DCE (6мл) додавали гідрохлорид 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (0,255г, 0,953ммоль), а потім Et_3N (0,27мл, 1,90ммоль). Суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі і додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,282г, 1,33ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 год. і гасили насиченим NaHCO_3 і водою. Суміш екстрагували EtOAc і органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , водою і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією на силікагелі (0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало піну (0,214г, 0,443ммоль, 46%). Піну розчиняли в Et_2O і обробляли maleїновою кислотою з отриманням білої твердої речовини. МС: АРСІ: М+1: 477,1 (точна маса: 476,17).

Приклад D14 - Синтез 7-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,3-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2,4-діону

Першу проміжну сполуку, 3,3-диметил-7-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]-1Н-[1,8]нафтиридин-2,4-діон, отримували таким чином. До розчину 4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутан-1-олу (1,93г, 11,07ммоль) в сухому ТГФ (4мл) додавали KO^tBu (1М в ТГФ, 10,5мл, 10,5ммоль). Суміш перемішували протягом 20 хвилин і потім додавали до розчину 7-хлор-3,3-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2,4-діону (0,621г, 2,76ммоль) в сухому ТГФ (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш гасили насиченим NH_4Cl і розподіляли між водою і EtOAc . Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією на силікагелі (10-40% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) дало першу проміжну сполуку у вигляді оранжевого масла (0,89г, 2,40ммоль, 88%). МС: АРСІ: М+1: 363,1 (точна маса: 362,18).

Другу проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксид)-3,3-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2,4-діон, отримували таким чином. До розчину 3,3-диметил-7-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]-1Н-[1,8]нафтиридин-2,4-діону (1,22г, 3,37ммоль) в EtOH (15мл) додавали PPTS. Реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували і концентрували з отриманням масла. Очищення рідинною хроматографією на силікагелі (30-70% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) дало другу проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,373г, 40%). МС: АРСІ: М+1: 279,1 (точна маса: 278,13).

Третю проміжну сполуку, 4-(6,6-диметил-5,7-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До суспензії періодинану Десса-Мартіна (2,256г, 5,31ммоль) в сухому CH_2Cl_2 (5мл) додавали розчин 7-(4-гідроксибутоксид)-3,3-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2,4-діону (0,37г, 1,30ммоль) в сухому CH_2Cl_2 (5мл) через канюлю. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додавали суміш (1:1) насиче-

ного NaHCO_3 і насиченого $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40мл), а потім Et_2O . Суміш перемішували протягом 15 хвилин і потім екстрагували сумішшю $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$. Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді жовтої плівки (0,52г, 1,22ммоль, 65%). МС: АРСІ: М+1: 277,1 (точна маса: 276,11).

До розчину 4-(6,6-диметил-5,7-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,520г, 1,88ммоль) в DCE (6мл) додавали гідрохлорид 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (0,503г, 1,88ммоль), а потім Et_3N (0,53мл, 3,76ммоль). Суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі і додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,56г, 2,60ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5год. і гасили насиченим NaHCO_3 і водою. Суміш екстрагували EtOAc і органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , водою і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією на силікагелі (0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало білу тверду речовину (0,277г, 0,564ммоль, 30%). МС: АРСІ: М+1: 491,1 (точна маса: 490,15).

Приклад D15 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-4-гідрокси-3,3-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

До розчину 7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,3-диметил-1Н-[1,8]нафтиридин-2,4-діону (0,132г, 0,268ммоль) в ТГФ (2мл), охолодженого до 0°C , додавали NaBH_4 (0,013г, 0,335ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили насиченим NaHCO_3 і розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,095г, 0,192ммоль, 57%). МС: АРСІ: М+1: 493,1 (точна маса: 492,17).

Приклад D16 - Синтез 4,4-диметил-7-[4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, (6-амінопіридин-2-іл)амід 3-метилбут-3-єнової кислоти, отримували наступним чином. 2,5-Діамінопіридин (70г, 0,641ммоль) розчиняли в 2100мл ТГФ в 5-л 4-горлій колбі, забезпеченій механічною мішалкою, лінією підведення N_2 і 500мл крапельною лійкою. У реакційну колбу додавали Et_3N (447мл, 5екв.). 3,3-Диметилакрилоїлхлорид (76г, 0,641ммоль) розбавляли 700мл ТГФ і отриманий розчин додавали по краплях в реакційну колбу. Помірний екзотермічний ефект, що спостерігався, регулювали за допомогою бані з крижаною водою для підтримки температури $<15^\circ\text{C}$. Після того як додавання закінчували, реакційній суміші давали зігрітися до кімнатної температури і перемішували її в атмосфері N_2 протягом 1,5год. Реакційну суміш концентрували і додавали CH_2Cl_2 . Розчин CH_2Cl_2 промивали H_2O і водний шар піддавали зворотній екстракції CH_2Cl_2 . Органічні шари об'єднували і сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і

концентрували до масла. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією з використанням градієнтної пересувної фази 10-30% EtOAc в гексанах. Всі фракції, що містять необхідний продукт, об'єднували і концентрували до масла. ЯМР-аналіз продукту показував, що продукт являв собою суміш (1:1) 2 ізомерів, альфа-, бета-ненасичений ізомер і бета-, гамма-ненасичений ізомер, що є першою проміжною сполукою (90,0г, 0,47ммоль, 73%). МС: АРСІ: М+1: 192,0 (точна маса: 191,11).

Другу проміжну сполуку, 7-аміно-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. (6-Амінопіридин-2-іл)амід 3-метилбут-3-єнової кислоти (49,2г, 0,26ммоль) розчиняли в 500мл CH_2Cl_2 в 1000-мл 3-горлій колбі, забезпеченій механічною мішалкою, 125-мл крапельною лійкою і термopарою. Додавали в колбу по краплях при перемішуванні MeSO_3H (50мл, 0,78ммоль). Екзотермічний ефект при додаванні регулювали за допомогою бані з льодяною водою для підтримки температури $<20^\circ\text{C}$. Суміші давали можливість перемішуватися протягом 15 хвилин. AlCl_3 (274г, 2,08ммоль) суспендували в 1500мл CH_2Cl_2 в 5-л 4-горлій колбі, забезпеченій механічною мішалкою, 1000-мл крапельною лійкою, лінією введення N_2 і термopарою. До отриманої суспензії додавали по краплях розчин амідів. За допомогою бані з льодяною водою регулювали екзотермічний ефект при додаванні для підтримки температури $<20^\circ\text{C}$. Реакційній суміші давали зігріватися до кімнатної температури і перемішуватися протягом ночі. Реакція витрачала весь бета-, гамма-ненасичений ізомер і вважалася закінченою. Реакційну суміш повільно виливали на лід, здійснюючи зворотне гасіння. Погашену суміш доводили до рН 8-10 додаванням 2н. KOH . З розчину випадали солі і насичували водну фазу. Суспензію переносили в ділильну лійку і екстрагували два рази сумішшю 100:8:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}:\text{NH}_4\text{OH}$. Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували до неочищеної твердої речовини. Тверду речовину розтирали в EtOAc і відфільтровували. Отримані тверді частинки були чистою другою проміжною сполукою (22,4г, 0,117ммоль, 46%). МС: АРСІ: М+1: 192,2 (точна маса: 191,11).

Третю проміжну сполуку, 7-фтор-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували наступним чином. HF-піридин (100мл) охолоджували до -42°C в 1000 мл HDPE бутлі з використанням бані з сухим льодом і CH_3CN . При енергійному перемішуванні додавали порціями 7-аміно-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (24,6г, 0,129ммоль) для регулювання екзотермічного ефекту. По закінченні вказаного додавання додавали порціями NaNO_2 (8,9г, 0,1291ммоль). Під час того й іншого додавань спостерігалися значні екзотермічні ефекти. Реакційній суміші давали потім зігріватися до 0°C і перемішуватися протягом 2год. Реакційну суміш гасили в 4л HDPE бутлі, заповненому льодом. Потім водну суспензію нейтралізували, використовуючи 2н. KOH . Отриманий водний розчин екстрагували 3 рази CH_2Cl_2 . Органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували досуха.

Надмірний піридин азеотропували з гептаном. Продукт сушили у вакуумі (2мм рт. стовгчика) протягом 3год. Третю проміжну сполуку виділяли у вигляді білого порошку (23,06г, 0,119моль, 92%). МС: АРСІ: М+1: 195,1 (точна маса: 194,09).

7-Фтор-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (247мг, 1,272ммоль), 4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл)бутан-1-ол (365мг, 1,285ммоль) і трет-бутоксид натрію (367мг, 3,82ммоль) змішували у висушеній 3-горлій колбі в атмосфері N_2 . Додавали NMP і розчин нагрівали на масляній бані до 70°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали в льодяну воду. Зібрану тверду речовину суспендували в CH_2Cl_2 і етилацетаті і очищали рідиною хроматографією (MPLC), градієнт 100% CH_2Cl_2 -100% етилацетат з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни (280мг, 0,610ммоль, 48%). МС: АРСІ: М+1: 459,2 (точна маса: 458,27).

Приклад D17 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксид)-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (5,09г, 26,2ммоль) і бутан-1,4-діол (11,81г, 131,0ммоль) змішували у висушеній 2-горлій колбі в атмосфері N_2 . Додавали NMP (50мл) і розчин нагрівали на масляній бані до 70°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали в льодяну воду. Тверду речовину, що утворилася, збирали і розтирали в ацетонітрилі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді рудувато-коричневого порошку (1,72г). Матковий розчин екстрагували CH_2Cl_2 , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і очищали MPLC (градієнт від 100% CH_2Cl_2 до 100% етилацетату). Сполуку виділяли у вигляді суміші з побічними продуктами діолу. Вказана в заголовку сполука утворювалася у вигляді прозорих кристалів (1,09г) після перекристалізації з ацетонітрилу, а інші 340мг отримували від другої перекристалізації. Продукти змішували з отриманням сумарно 3,15г першої проміжної сполуки (11,9ммоль, 45,5%). МС: АРСІ: М+1: 265,1 (точна маса: 264,15).

Другу проміжну сполуку, 4-(5,5-диметил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. 7-(4-Гідроксибутоксид)-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (1,72г, 6,51ммоль) розчиняли в етилацетаті (50мл, 0,14М розчин) і додавали IBX (13г, 46,4ммоль). Суспензію занурювали в масляну баню, встановлену на 80°C, і енергійно перемішували із зворотним холодильником. Через 1,5год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (1,62г, 6,18ммоль, 95%). МС: АРСІ: М+1: 263,1 (точна маса: 262,13).

Нафтиридинони прикладів D17-D25 синтезували в комбінаторному бібліотечному форматі відновним амінуванням відповідних піперазино-

вих початкових матеріалів з 4-(5,5-диметил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшим здійсненням методики, описаної в прикладі 117. Кінцеві продукти перетворювали в хлороводневі солі обробкою розчином насиченої HCl в MeOH.

Вказану в заголовку сполуку виділяли (182мг, 0,381ммоль, 63,5%). МС: АРСІ: М+1: 477,1 (точна маса: 476,17).

Приклад D18 - Синтез 4,4-диметил-7-{4-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді гігроскопічної піни (149мг, 0,322ммоль, 53,6%). МС: АРСІ: М+1: 463,2 (точна маса: 462,30).

Приклад D19 - Синтез 7-[4-(4-індан-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді піни (158мг, 0,352ммоль, 58,7%). МС: АРСІ: М+1: 449,2 (точна маса: 448,28).

Приклад D20 - Синтез 7-{4-[4-(2-хлор-3-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді гігроскопічної піни (159мг, 0,349ммоль, 58,1%). МС: АРСІ: М+1: 457,2 (точна маса: 456,23).

Приклад D21 - Синтез 7-{4-[4-(3-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді гігроскопічної піни (144мг, 0,315ммоль, 52,5%). МС: АРСІ: М+1: 457,2 (точна маса: 456,23).

Приклад D22 - Синтез 7-{4-[4-(6-циклопропілпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді піни (143мг, 0,318ммоль, 53,0%). МС: АРСІ: М+1: 450,2 (точна маса: 449,28).

Приклад D23 - Синтез 7-{4-[4-(2-етилфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді твердої речовини (144мг, 0,330ммоль, 55%). МС: АРСІ: М+1: 437,2 (точна маса: 436,28).

Приклад D24 - Синтез 7-{4-[4-(2-ізобутоксифеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді хлороводневої солі (237мг, 0,458ммоль, 60,1%). МС: АРСІ: М+1: 481,2 (точна маса: 480,31).

Приклад D25 - Синтез 7-{4-[4-(2-ізопропоксифеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4,4-диметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді хлороводневої солі (213мг, 0,423ммоль, 55,5%). МС: АРСІ: М+1: 467,3 (точна маса: 466,29).

Приклад E1 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-6-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-бензилокси-3-метил-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину бензилового спирту (4,3мл, 41,4ммоль, 2,3екв.) в ДМФА (15мл) додавали NaH (1,5г, 54,0ммоль, 3,0екв.) порціями. Вивільняли газоподібний H_2 і отриману завись перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. До реакційної суміші повільно додавали розчин 7-хлор-3-метил-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (3,5г, 18,0ммоль, 1,0екв.) в ДМФА (40мл) за допомогою шприца. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100°C, охолоджували і додавали воду до повного осадження твердих частинок. Осад збирали фільтруванням і сушили з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (3,75г, 78%). Т. пл. 220-222°C. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 9,55 (ушир, с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,45-7,35 (м, 6H), 6,65 (д, 1H), 5,40 (с, 2H), 2,15 (с, 3H). МС: ES^+ 267,02 ($M+H$) $^+$, точна маса: 266,11.

Другу проміжну сполуку, 7-бензилокси-2-(4-бензилоксибутоксид)-3-метил-1H-[1,8]нафтиридин, отримували таким чином. До перемішаного розчину 7-бензилокси-3-метил-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (2,5г, 9,4ммоль, 1,0екв.), трифенілфосфіну (7,4г, 28,2ммоль, 3,0екв.) і 4-бензилоксибутанолу (4,9мл, 28,2ммоль, 3,0екв.) в ТГФ (250мл) додавали DEAD (4,5мл, 28,2ммоль, 3,0екв.) по краплях в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин і гасили MeOH (10мл). Розчинники випарювали і залишок очищали колонковою хроматографією (25% EtOAc/гексани) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла (1,27г, 32%). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 7,85 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,50-7,25 (м, 10H), 6,85 (д, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,62 (т, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,58 (т, 2H), 2,30 (с, 3H). МС: ES^+ 429,07 ($M+H$) $^+$, точна маса: 428,21.

Третю проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксид)-6-метил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 7-бензилокси-2-(4-бензилоксибутоксид)-3-метил-1H-[1,8]нафтирину (1,25г, 2,92ммоль) в ТГФ (20мл) і MeOH (100мл) додавали 10% Pd-C (1,0г) і суміш гідрували при 40 фунтах на кв. дюйм протягом 48 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту. промиваючи MeOH і CH_2Cl_2 . Фільтрат концентрували і залишок очищали колонковою хроматографією (10% MeOH/EtOAc) з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді білої блискучої твердої речовини (0,55г, 76%). Т. пл. 118-119°C. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 7,65 (ушир, с, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,30 (т, 2H), 3,75 (т, 2H), 2,85 (т, 2H), 2,60 (т, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,90-1,85 (м, 2H), 1,78-1,62 (м, 2H). МС: ES^+ 251,02 ($M+H$) $^+$, точна маса: 250,13.

До прозорого розчину реактиву Десса-Мартіна (0,90г, 2,12ммоль, 1,3екв.) в CH_2Cl_2 (40мл) додавали 7-(4-гідроксибутоксид)-6-метил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (0,40г, 1,6ммоль, 1,0екв.) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. ТШХ показувала присутність слідової кількості початкового матеріалу і тому ще додавали реактив Десса-Мартіна (0,1г) і суміш перемішували протягом ще 1 години. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 і

вливали в насичений розчин $NaHCO_3$, що містить $Na_2S_2O_3$ (2,0г). Розділяли шари і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2×20мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищений альдегід розчиняли в DCE і додавали моногідрохлорид 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину, Et_3N і $NaBH(OAc)_3$. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, розбавляли CH_2Cl_2 і промивали насиченим $NaHCO_3$ і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення залишку колонковою хроматографією (10% MeOH/EtOAc) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,51г, 54%). Т. пл. 138-139°C. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 7,50 (ушир, с, 1H), 7,25-7,15 (м, 3H), 6,95 (м, 1H), 4,25 (т, 2H), 3,10 (ушир, с, 4H), 2,82 (т, 2H), 2,65 (ушир, с, 4H), 2,60 (т, 2H), 2,50 (т, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,80-1,60 (м, 4H). МС: ES^+ 463,11 ($M+H$) $^+$, 465,12, точна маса: 462,16.

Приклад Е2 - Синтез 6-метил-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

До прозорого розчину реактиву Десса-Мартіна (1,40г, 3,3ммоль, 1,3екв.) в CH_2Cl_2 (200мл) додавали 7-(4-гідроксибутоксид)-6-метил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (0,55г, 2,2ммоль, 1,0екв.) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. ТШХ підтверджувала закінчення реакції. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 і вливали в насичений розчин $NaHCO_3$, що містить $Na_2S_2O_3$ (3,0г). Суміш перемішували і органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2×30мл) і об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищений альдегід розчиняли в DCE і додавали моногідрохлорид 1-нафталін-1-ілпіперазину (0,76г, 3,08ммоль, 1,4екв.), Et_3N (0,5мл, 1,7екв.) і $NaBH(OAc)_3$ (0,65г, 3,08ммоль, 1,4екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, розбавляли CH_2Cl_2 і промивали насиченим $NaHCO_3$ і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення залишку колонковою хроматографією (5% MeOH/EtOAc) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,40г, 41%). Т. пл. 76-78°C. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 8,22 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,58-7,38 (м, 5H), 7,25 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 4,25 (т, 2H), 3,30-3,10 (ушир, с, 4H), 2,82-2,65 (м, 4H), 2,65-2,45 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 1,88-1,35 (м, 6H). МС: ES^+ 445,41 ($M+H$) $^+$, точна маса: 444,25.

Приклад Е3 - Синтез 7-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-6-фтор-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 6-(4-бензилоксибутоксид)-2-хлор-5-фторнікотиніонітрил, отримували таким чином. До розчину 4-бензилокси-1-бутанолу (19,44г, 108ммоль) в ТГФ (200мл), охолодженого до -40°C, додавали 1М KO^tBu в ТГФ (108мл, 108ммоль). Суміш перемішували протягом 5хв. при -10°C і потім додавали до розчину 2,6-дихлор-5-фторнікотиніонітрилу (20,0г, 105ммоль) в ТГФ (300мл), охолодженого до -70°C, протягом 25хв. Суміш ставала коричнювато-жовтою і дещо

каламутною. Реакційній суміші давали зігрітися до кімнатної температури протягом 2 год. Випарювали ТГФ і залишок розбавляли Et₂O. Суміш промивали водою, насиченим розчином солі, 1 н. лимонною кислотою, водою і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували до масла. Масло розчиняли в суміші Et₂O/гексани і охолоджували в холодильнику протягом ночі. Утворювалася кристалічна тверда речовина, яку збирали фільтруванням, промивали гексанами і сушили з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (17,0 г). Фільтрат концентрували і очищали хроматографією на силікагелі (Biotage 40L, 0-6% EtOAc/гексани) з отриманням додаткової першої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (сумарно 26,9 г, 80,4 ммоль, 77%). МС: АРСІ: М+1: 335,1 (точна маса: 334,09).

Другу проміжну сполуку, 2-азидо-6-(4-бензилоксибутокси)-5-фторнікотинітрил, отримували таким чином. До розчину 6-(4-бензилоксибутокси)-2-хлор-5-фторнікотинітрилу (20,0 г, 60,0 ммоль) в ДМФА (40 мл) додавали азид натрію (4,27 г, 65,7 ммоль) і суміш нагрівали при 70 °С протягом ночі. Суміш вливали в Et₂O і промивали водою і насиченим розчином солі. Et₂O розчин пропускали через колонку Biotage 12M з силікагелем, сушили над MgSO₄ і активованим вугіллем і концентрували з отриманням масла (19,67 г). Перекристалізація з суміші Et₂O/MeOH дала другу проміжну сполуку у вигляді твердої речовини (17,24 г, 50,5 ммоль, 84%). МС: АРСІ: М+1: (точна маса: 341,13).

Третю проміжну сполуку, 2-аміно-6-(4-бензилоксибутокси)-5-фторнікотинітрил, отримували таким чином. До розчину 2-азидо-6-(4-бензилоксибутокси)-5-фторнікотинітрилу (17,2 г, 50,4 ммоль) в MeOH (450 мл) додавали гексаметилдисилтіан (19,0 г, 106,5 ммоль). Реакційна суміш виділяла газ і через 15 хв. утворювався осад. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім фільтрували для видалення осажденої сірки. Суміш концентрували і потім знову розчиняли в Et₂O. Суміш фільтрували знову для видалення додаткової осажденої сірки. Фільтрат концентрували і перекристалізовували з суміші MeOH/гексани. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали сумішшю гексан/MeOH і сушили з отриманням третьої проміжної сполуки (13,74 г, 43,57 ммоль, 86%). МС: АРСІ: М+1: 316,4 (точна маса: 315,14).

Четверту проміжну сполуку, 2-аміно-6-(4-бензилоксибутокси)-5-фторпіридин-3-карбальдегід, отримували наступним чином. До розчину 2-аміно-6-(4-бензилоксибутокси)-5-фторнікотинітрилу (7,25 г, 23,0 ммоль) в ТГФ (40 мл), охолодженому до 0 °С, додавали DIBALH (1 Мб ТГФ, 69 мл, 69 ммоль). Реакція закінчувалася через 5 хв. Дуже повільно додавали охолоджену 2 н. HCl (сильний екзотермічний ефект) для гасіння реакційної суміші. Суміш утворювала червоний желеподібний матеріал. Додавали Et₂O і розділяли шари. Органічний шар промивали насиченим розчином солі і насиченим NaHCO₃ і потім фільтрували через целіт. Все ще міг бути

присутнім який-небудь комплексний продукт алюмінію, тому органічний розчин знову промивали 2 н. HCl, насиченим розчином солі, насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували з отриманням неочищеної четвертої проміжної сполуки у вигляді оранжевого масла (5,23 г, 16,4 ммоль, 71%). МС: АРСІ: М+1: 319,2 (точна маса: 318,14).

П'яту проміжну сполуку, етиловий ефір 3-[2-аміно-6-(4-бензилоксибутокси)-5-фторпіридин-3-іл]акрилової кислоти, отримували таким чином. До розчину 2-аміно-6-(4-бензилоксибутокси)-5-фторпіридин-3-карбальдегіду (5,23 г, 16,4 ммоль, неочищений продукт з попередньої реакції) в ТГФ (50 мл) додавали (карбетоксиметил)ентрифенілфосфоран (5,72 г, 16,43 ммоль) і розчин нагрівали при 67 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і залишок очищали рідинною хроматографією (Biotage 65M, 0-10% EtOAc/CH₂Cl₂) з отриманням п'ятої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (73%). МС: АРСІ: М+1: 389,4 (точна маса: 388,18).

Шосту проміжну сполуку, 7-(4-бензилоксибутокси)-6-фтор-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Етиловий ефір 3-[2-аміно-6-(4-бензилоксибутокси)-5-фторпіридин-3-іл]акрилової кислоти (7,18 г, 18,5 ммоль) гідрували в атмосфері H₂ (4300 фунтів на кв. дюйм) з використанням Ra-Ni (2 г) в MeOH (100 мл). Реакційну суміш фільтрували і концентрували. МС показувала, що подвійний зв'язок вже відновлений і деяка частина матеріалу циклізована. Матеріал суспендували в 'PrOH і додавали гідрат п-толуолсульфонової кислоти (0,41 г). Суміш нагрівали при 80 °С протягом 30 хв. Насичений NaHCO₃ додавали і суміш концентрували. Залишок розподіляли між Et₂O і водою. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували з отриманням жовтого масла, яке затвердівало. Перекристалізація з суміші Et₂O/гексан дала шосту проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС: АРСІ: М+1: 345,1 (точна маса: 344,15).

Сьому проміжну сполуку, 6-фтор-7-(4-гідроксибутокси)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. 7-(4-бензилоксибутокси)-6-фтор-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (4,79 г, 13,9 ммоль) гідрували в атмосфері H₂ з використанням 20% Pd/C (1,0 г) в EtOH (100 мл). Реакційну суміш фільтрували і концентрували з отриманням зависі. Додавали Et₂O і тверді частинки відфільтровували. Фільтрат концентрували і процес повторювали з отриманням сьомої проміжної сполуки у вигляді твердої речовини (3,2 г, 13,0 ммоль, 91%). МС: АРСІ: М+1: 255,1 (точна маса: 254,11).

Восьму проміжну сполуку, 4-(3-фтор-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До розчину оксалілхлориду (1,78 г, 14,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл), охолодженому до -70 °С, додавали розчин ДМСО (2,15 г, 27,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл) протягом 4 хв. Суміш перемішували протягом 5 хв. і додавали протягом 5 хв. розчин 6-фтор-7-(4-гідроксибутокси)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-

2-ону (3,1г, 12,0ммоль) в ДМСО (4,5мл) і CH_2Cl_2 (44мл), охолоджений до -50°C . Суміш перемішували протягом 10хв. при -70°C , і вона затвердівала. Реакційну суміш нагрівали до -30°C і додавали триетиламін (8,9мл, 63,8ммоль), що давало суспензію, що перемішується. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 30хв. Суміш додавали до води і розділяли шари. Органічний шар промивали водою і розбавленим насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували з отриманням масла. Залишок розподіляли між Et_2O і водною лимонною кислотою (рН 4,5). Органічний шар промивали розбавленим водним NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували з отриманням восьмої проміжної сполуки у вигляді жовтого масла (1,89г), яке використовували безпосередньо в наступній реакції. МС: АРСІ: М+1: 253,2 (точна маса: 252,09).

До суспензії гідрохлориду 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (0,80г, 3,0ммоль) в 1,2-дихлоретані (10мл) додавали триетиламін (0,61мл, 6,0ммоль). Суміш перемішували протягом 30хв. при кімнатній температурі і додавали 4-(3-фтор-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід (0,76г, 3,0ммоль) у вигляді суспензії в 1,2-дихлоретані (5мл). Суміш перемішували протягом 30хв. і додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,89г, 4,2ммоль) у вигляді твердої речовини. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год. Суміш вливали в суміш EtOAc /дихлоретан і промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі. Органічний шар промивали водною лимонною кислотою (рН 4,5) і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували до висихання. Додавали Et_2O і тверду речовину збирали фільтруванням. Очищення рідинною хроматографією (Biotage 40S, градієнт від CH_2Cl_2 до 10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (738мг, 1,58ммоль, 53%). МС: АРСІ: М+1: 467,3 (точна маса: 466,13).

Приклад Е4 - Синтез 6-фтор-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку отримували відновним амінуванням 4-(3-фтор-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду з гідрохлоридом 1-нафталін-1-ілпіперазину по описаній вище методиці. МС: АРСІ: М+1: 449,1 (точна маса: 448,23).

Приклад Е5 - Синтез 6-фтор-7-[4-(4-індан-4-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку отримували відновним амінуванням 4-(3-фтор-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду 1-індан-4-ілпіперазином за описаною вище методикою. МС: АРСІ: М+1: 439,2 (точна маса: 438,24).

Приклад Е6 - Синтез 6-хлор-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 6-хлор-7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-

2-он, отримували наступним чином. До розчину 7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (2,0г, 8,46ммоль) в ДМФА (17мл) додавали NCS (1,24г, 9,31ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакція була відсутньою, тому суміш нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Додавали воду і суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало першу проміжну сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,71г, 2,62ммоль, низький вихід був із-за невдалої хроматографії). МС: АРСІ: М+1: 271,0 (точна маса: 270,08).

Другу проміжну сполуку, 4-(3-хлор-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували наступним чином. Суспензію реактиву Десса-Мартіна (1,67г, 3,93ммоль) в CH_2Cl_2 (6мл) перемішували протягом 30хв. і додавали через канюлю розчин 6-хлор-7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (0,71г, 2,62ммоль) в суміші CH_2Cl_2 (5мл)/ТГФ (15мл). Реакційна суміш ставала гомогенною і жовтіла. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6год. Додавали суміш (1:1) насиченого NaHCO_3 і насиченого $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ і суміш перемішували протягом 15хв. Суміш екстрагували EtOAc (2×). Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували з отриманням жовтої твердої речовини (0,74г, чистота приблизно 80%, використовували неочищеним в наступній реакції). МС: АРСІ: М+1: 269,0 (точна маса: 268,06).

До розчину 4-(3-хлор-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (400мг, приблизно 1,49ммоль, неочищений продукт з попередньої реакції) в DCE (7мл) додавали гідрохлорид 1-нафталін-1-ілпіперазину (370мг, 1,49ммоль), а потім Et_3N (0,42мл, 2,98ммоль). Розчин перемішували протягом 15хв. і додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (410мг, 1,94ммоль) у вигляді порошку. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. і гасили насиченим NaHCO_3 і H_2O . Суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , H_2O і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (0-3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої піни (324мг, 0,697ммоль, 47%). Додавали Et_2O і через 5 хвилин перемішування піна перетворювалася в білу тверду речовину. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали Et_2O і сушили з отриманням білої твердої речовини. МС: АРСІ: М+1: 465,2 (точна маса: 464,20).

Приклад Е7 - Синтез 6-бром-7-[4-(4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 6-бром-7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-

2-ону (2,0г, 8,46ммоль) в ДМФА (18мл) додавали NBS (1,70г, 9,30ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. В інтервалі 2 годин реакційна суміш ставала пурпурною. Додавали воду і суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням коричневого масла. Очищення рідинною хроматографією (0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало першу проміжну сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,13, 6,76ммоль, 80%). МС: АРСІ: М+1: 315,0, 317,0 (точна маса: 314,03).

Другу проміжну сполуку, 4-(3-бром-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували наступним чином. Суспензію реактиву Десса-Мартіна (3,28г, 7,74ммоль) в CH_2Cl_2 (15мл) перемішували протягом 30хв. і додавали через канюлю розчин 6-бром-7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (1,524г, 4,84ммоль) в суміші CH_2Cl_2 (5мл)/ТГФ (20мл). Реакційна суміш ставала гомогенною і жовтіла. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6год. і потім зберігали в холодильнику протягом ночі. Суміш 1:1 насиченого NaHCO_3 і насиченого $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ додавали і суміш перемішували протягом 15хв. Суміш екстрагували EtOAc (2х). Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням жовтої твердої речовини з маслом (1,51г, використовували неочищеним в наступній реакції). МС: АРСІ: М+1: 313,0, 315,0 (точна маса: 312,01).

До розчину 4-(3-бром-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,43г, приблизно 1,37ммоль, неочищений продукт з попередньої реакції) в DCE (6мл) додавали гідрохлорид 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (367мг, 1,37ммоль), а потім Et_3N (0,38мл, 2,75ммоль). Розчин перемішували протягом 15хв. і додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (407мг, 1,92ммоль) у вигляді порошку. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. і гасили насиченим NaHCO_3 і H_2O . Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , H_2O і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (497мг, 0,941ммоль, 69%). МС: АРСІ: М+1: 527,0, 529,0, 531,0 (точна маса: 526,05).

Приклад Е8 - Синтез 6-бром-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

До розчину 4-(3-бром-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (1,11г, приблизно 3,54ммоль, неочищений) в DCE (17мл) додавали гідрохлорид 1-нафталін-1-ілпіперазину (0,882г, 3,54ммоль), а потім Et_3N (1,0мл, 7,1ммоль). Розчин перемішували протягом 15хв. і додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,05г, 4,96ммоль) у вигляді порошку. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. і гасили насиченим NaHCO_3 і H_2O . Суміш екстрагували EtOAc. Орга-

нічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , H_2O і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої піни (1,37г, 2,69ммоль, 76%). Утворювали HCl сіль розчиненням вказаної в заголовку сполуки (138мг, 0,27ммоль) в суміші $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з подальшим додаванням 1н. HCl в Et_2O (0,3мл). Отриманий білий осад збирали фільтруванням, промивали Et_2O і сушили з отриманням білої твердої речовини (125мг). МС: АРСІ: М+1: 509,1, 511,1 (точна маса: 508,15).

Приклад Е9 - Синтез 7-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-5-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, М-(7-гідрокси-5-метил-[1,8]нафтиридин-2-іл)ацетамід, отримували таким чином. Суспензію 7-аміно-4-метил-[1,8]нафтиридин-2-олу (25,6г, 146ммоль) в оцтовому ангідриді (375мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4,5 годин. Суміш фільтрували гарячою і промивали оцтовим ангідридом і Et_2O . Отриману тверду речовину сушили з отриманням першої проміжної сполуки (28,8г, 132,6ммоль, 91%, >95% чистота). Обчислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: С 60,82, Н 5,10, N 19,34; Знайдено: С 60,88, Н 5,03, N 19,39.

Другу проміжну сполуку, N-(7-хлор-5-метил-[1,8]нафтиридин-2-іл)ацетамід, отримували таким чином. N-(7-Гідрокси-5-метил-[1,8]нафтиридин-2-іл)ацетамід (28,5г, 131,2ммоль) суспендували в POCl_3 (280мл) і нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 90хв., що дало темний розчин. Реакційну суміш гасили повільним введенням її в 3-л колбу, що містить лід, при механічному перемішуванні (загальний об'єм 1л). Суміш охолоджували і нейтралізували до рН 6,5, використовуючи 15-50% водний NaOH , з отриманням осаду. Суміш фільтрували протягом ночі, промивали H_2O і сушили з отриманням ясно-коричневої твердої речовини (36г, містило продукт і деацетильовану сполуку). Тверду речовину суспендували в киплячому із зворотним холодильником толуолі і суміш фільтрували гарячою. Нерозчинні тверді частинки були переважно більш полярними побічними продуктами. Фільтрат охолоджували до отримання осаду, який збирали фільтруванням і промивали толуолом з отриманням матеріалу, який був збагачений в необхідний продукт. Отриману тверду речовину суспендували в CH_2Cl_2 і нерозчинний матеріал збирали фільтруванням з отриманням чистої другої проміжної сполуки. Брали декілька додаткових зборів (сумарно 18,5г, 78,5ммоль, 60%). МС: АРСІ: М+1: 236,1, 238,1 (точна маса: 235,05).

Третю проміжну сполуку, 7-хлор-5-метил-[1,8]нафтиридин-2-іламін, отримували таким чином. N-(7-хлор-5-метил-[1,8]нафтиридин-2-іл)ацетамід (11,5г, 48,8ммоль) суспендували в 10% H_2SO_4 (180мл). Суміш нагрівали при 110°C протягом 2год. і фільтрували гарячою для видалення другорядних нерозчинних твердих частинок. До фільтрату додавали H_2O (180мл), внаслідок чого утворювався осад. Суміш нагрівали знову з отриманням розчину. Нагрівання припи-

няли і додавали концентрований NH_4OH при швидкому перемішуванні до отримання рН 10. Суміш охолоджували і осад збирали фільтруванням, промивали H_2O і сушили з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (9,24г, 47,7ммоль, 98%). Т. пл. 264-266°C. МС: АРСІ: М+1: 194,0, 196,0 (точна маса: 193,04).

Четверту проміжну сполуку, 7-хлор-5-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До суміші 7-хлор-5-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-іламіну (13,7г, 70,7ммоль) в концентрований H_2SO_4 (55мл), охолодженої до 0°C, додавали розчин NaNO_2 (6,3г, 92,0ммоль) в H_2O (25мл) по краплях. Додавали ще H_2O і суміш перемішували при 20°C протягом 1год. Суміш виливали на лід. Отриманий осад відфільтровували, промивали H_2O , EtOH і Et_2O і сушили з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді порошку (13,45г, 69,1ммоль, 98%).

П'яту проміжну сполуку, 7-(4-бензилоксибутокси)-5-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До суспензії 60% NaH (5,7г, 144ммоль, промитий ТГФ для видалення масла) в ДМФА (80мл) повільно додавали 4-бензилокси-1-бутанол (25,0г, 137ммоль). Суміш нагрівали до 70°C і потім охолоджували до кімнатної температури. Отриману суміш додавали до суспензії 7-хлор-5-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (12,7г, 65,3ммоль) в ДМФА (40мл) з отриманням коричневого розчину. Суміш нагрівали при 90°C протягом 30хв. і при 120°C протягом 2год. Реакційній суміші давали вихолонути до кімнатної температури і перемішуватися протягом ночі. Реакційну суміш вливали в ділільну лійку і додавали Et_2O , а потім мінімальну кількість H_2O . Ефірна фаза містила надмірний 4-бензилокси-1-бутанол. Доводили рН водного шару з ДМФА до 11,5 додаванням 1н. лимонної кислоти, при цьому утворювався осад. Осад відфільтровували і промивали Et_2O . Тверду речовину знову суспендували в H_2O (100мл) і додавали EtOH (200мл), щоб розчинити тверду речовину. Суміш фільтрували через целіт для видалення нерозчинних твердих частинок. Фільтрат розбавляли H_2O (700мл), при цьому випадала в осад блідо-жовта тверда речовина. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали H_2O і сушили з отриманням п'ятої проміжної сполуки у вигляді твердої речовини (7,38г, 21,8ммоль, 33%). МС: АРСІ: М+1: 339,2 (точна маса: 338,16).

Шосту проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутокси)-5-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. 7-(4-Бензилоксибутокси)-5-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (7,31г, 21,6ммоль) гідрували з використанням 20% Pd/C (1,0г) в EtOH (100мл). Продукт випадав з розчину в осад, перш ніж був відновлений подвійний зв'язок. Додавали ДМФА (75мл) і суміш нагрівали, щоб розчинити тверді частинки. Додавали ще 20% Pd/C (1,0г) і продовжували гідрування, однак подвійний зв'язок був стійким до подальшого гідрування при вказаних умовах. Реакційну суміш фільтрували і розчинник концентрували з отриманням зависі. Додавали Et_2O і тверду речовину збирали фільт-

руванням і сушили з отриманням 7-(4-гідроксибутокси)-5-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (4,37г, 17,6ммоль, 81%).

7-(4-Гідроксибутокси)-5-метил-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (3,0г, 12,08ммоль) гідрували з використанням 20% Pd/C в оцтовій кислоті (мл) протягом х год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з отриманням суміші шостої проміжної сполуки і відповідної ацетильованої сполуки. Суміш суспендували в MeOH (30мл) і H_2O (10мл) і доводили рН до 14 додаванням 50% водного NaOH . Суміш нагрівали до 45°C. Додавали крижану оцтову кислоту, щоб довести рН до 7,5, і MeOH видаляли при зниженому тиску. Отриману тверду речовину відфільтровували, промивали H_2O і сушили з отриманням шостої проміжної сполуки у вигляді твердої речовини (2,78г, 11,1ммоль, 92%). МС: АРСІ: М+1: 251,1 (точна маса: 250,13).

Сьому проміжну сполуку, 4-(4-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До розчину оксалілхлориду (1,57г, 12,4ммоль) в CH_2Cl_2 (20мл), охолодженого до -70°C, додавали розчин ДМСО (1,90г, 24,38ммоль) в CH_2Cl_2 (4мл) протягом 4хв. Суміш перемішували протягом 5хв. і додавали протягом 5хв. розчин 7-(4-гідроксибутокси)-5-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (2,70г, 11,0ммоль) в ДМСО (8мл) і CH_2Cl_2 (40мл). Реакційну суміш перемішували при -70°C протягом 10хв. з випаданням в осад твердої речовини. Суміш нагрівали до 50°C протягом 5хв. і знову охолоджували -70°C. Додавали Et_3N (7,9мл, 56,4ммоль) і суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 30хв. Реакційну суміш додавали до H_2O і розділяли шари. Органічний шар промивали H_2O , 1н. лимонною кислотою (2х) і насиченим NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 і концентрували до зависі. Додавали Et_2O і тверду речовину збирали фільтруванням з отриманням сьомої проміжної сполуки (2,38г, 9,59ммоль, 89%). МС: АРСІ: М+1: 249,2 (точна маса: 248,12).

До суспензії гідрохлориду 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (0,93г, 3,48ммоль) в дихлоретані (10мл) додавали Et_3N (0,96мл, 6,92ммоль). Суміш перемішували протягом 15хв. і додавали суспензію 4-(4-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,86г, 3,46ммоль) в дихлоретані (5мл). Після 20хв. знаходження суміші при кімнатній температурі, додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,03г, 4,85ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год. Реакційну суміш вливали в CH_2Cl_2 і промивали H_2O , 1н. лимонною кислотою, насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували до масла. Додавали Et_2O і органіку декантували з нерозчинної смоли. Фільтрат дав кристалічну тверду речовину, яку збирали фільтруванням і сушили. Очищення рідинною хроматографією (градієнтне елюювання, 100% CHCl_3 -2% MeOH/CHCl_3 , колонка Biotage 40м) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,12г, 2,44ммоль, 70%). МС: АРСІ: М+1: 463,1 (точна маса: 462,16).

Приклад Е10 - Синтез 5-метил-7-[4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку отримували відновним амінуванням 4-(4-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду з використанням гідрохлориду 1-нафталін-1-ілпіперазину по описаній вище методиці. МС: АРСІ: М+1: 445,2 (точна маса: 444,25).

Приклад Е11 - Синтез 5-метил-7-[4-(4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку отримували відновним амінуванням 4-(4-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду з використанням 1-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазину по описаній вище методиці. МС: АРСІ: М+1: 450,0 (точна маса: 448,28).

Приклад Е12 - Синтез 7-[4-(4-індан-4-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-5-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку отримували відновним амінуванням 4-(4-метил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду з використанням 1-індан-4-ілпіперазину по описаній вище методиці. МС: АРСІ: М+1: 435,6 (точна маса: 434,27).

Приклад Е13 - Синтез 7-[4-(4-індан-4-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-5-трифторметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 6-(4-бензилоксибутоксид)-2-хлор-4-трифторметилнікотинонітрил, отримували таким чином. Розчин 2,6-дихлор-4-(трифторметил)нікотинонітрилу (20г, 83ммоль) в ТГФ (200мл) охолоджували до -70°C. Окремо охолоджували до -40°C розчин 4-бензилокси-1-бутанолу (15,41г, 85,5ммоль) в ТГФ (150мл) і додавали по краплях 1М трет-бутоксид калію в ТГФ (85,5мл) і давали можливість температурі досягнути 10°C протягом 15 хвилин. Отриманий таким чином розчин додавали до розчину 2,6-дихлор-4-(трифторметил)нікотинонітрилу при -70°C протягом 2 годин, а потім нагрівали до 25°C протягом 16 годин. ТГФ видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між ефіром і водою. Ефірну фазу промивали 1н. лимонною кислотою, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат упарювали до масла, яке було досить чистим для використання на наступній стадії.

Другу проміжну сполуку, 2-азидо-6-(4-бензилоксибутоксид)-4-трифторметилнікотинонітрил, отримували наступним чином. До ДМФА (60мл) додавали 6-(4-бензилоксибутоксид)-2-хлор-4-трифторметилнікотинонітрил (32г, 83,1ммоль) і азид натрію (5,9г, 91ммоль) з подальшим нагріванням при 70°C протягом 16 годин. Суміш розподіляли між водою і ефіром. Ефірну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді

масла (30,7г), досить чистого для використання на наступній стадії.

Третю проміжну сполуку, 2-аміно-6-(4-бензилоксибутоксид)-4-трифторметилнікотинонітрил, отримували таким чином. До розчину 2-азидо-6-(4-бензилоксибутоксид)-4-трифторметилнікотинонітрилу (30,7г, 78,5ммоль) в метанолі (150мл), охолодженому до 0°C, додавали 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисілатан (28,02г, 157ммоль). Реакція була екзотермічною і знегажування відбувалося за 3 години. Невелику кількість осаду відфільтровували і фільтрат охолоджували в холодильнику з отриманням твердого осаду. Тверду речовину відфільтровували, промивали гексаном і сушили до маси 19,7г. Тверду речовину очищали хроматографією на силікагелі, елюючи дихлорметаном, з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді твердої речовини (6,08г), т. пл. 94-96°C.

Четверту проміжну сполуку, 2-аміно-6-(4-бензилоксибутоксид)-4-трифторметилпіридин-3-карбальдегід, отримували наступним чином. До розчину 2-аміно-6-(4-бензилоксибутоксид)-4-трифторметилнікотинонітрилу (8,76г, 24ммоль) в ТГФ (40мл), охолодженого до 0°C, додавали 1М DIBAL в ТГФ (96мл). Після підігрівання до 25°C протягом 1 години, суміш гасили додаванням розчину холодної 2н. HCl (200мл). Після перемішування і підігрівання до 25°C суміш нейтралізували до pH 7 додаванням карбонату калію і суміш екстрагували діетиловим ефіром. Ефірні промивні води сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді масла (7,5г).

П'яту проміжну сполуку, етиловий ефір 3-[2-аміно-6-(4-бензилоксибутоксид)-4-трифторметилпіридин-3-іл]акрилової кислоти, отримували таким чином. До розчину 2-аміно-6-(4-бензилоксибутоксид)-4-трифторметилпіридин-3-карбальдегіду (4,66г, 10,6ммоль) в метанолі (100мл) додавали етиловий ефір (трифенілфосфаніліден)оцтової кислоти (7,09г, 20,4ммоль). Суміш нагрівали до 67°C протягом 16 годин і упарювали до масла. Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю гексан/етилацетат дало п'яту проміжну сполуку у вигляді масла (4,66г).

Шосту проміжну сполуку, 7-(4-бензилоксибутоксид)-5-трифторметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину етилового ефіру 3-[2-аміно-6-(4-бензилоксибутоксид)-4-трифторметилпіридин-3-іл]акрилової кислоти (7,5г, 20ммоль) в ТГФ (70мл) додавали нікель Ренея (1,5г). Реакційну суміш піддавали тиску до 50 фунтів на кв. дюйм газоподібним воднем протягом 16 годин. Суміш фільтрували, упарювали до масла, знову розчиняли в ізопропанолі (20мл) і додавали п-толуолсульфонову кислоту (0,24г). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 45 хвилин. Суміш вливали в суміш насиченого карбонату натрію і діетилового ефіру і ефірну фазу відділяли. Ефірний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали з отриман-

ням шостої проміжної сполуки у вигляді масла (3,29г).

Сьому проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксид)-5-трифторметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували наступним чином. До суміші 50:50 ТГФ/метанол (50мл) додавали 7-(4-бензилоксибутоксид)-5-трифторметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (3,29г, 8,3ммоль), а потім 20% Pd на активованому вугіллі (2,0г). Реакційну суміш піддавали тиску до 50 фунтів на кв. дюйм газоподібним воднем протягом 48 годин. Суміш фільтрували і упарювали з отриманням сьомої проміжної сполуки у вигляді твердої речовини (3,29г).

Восьму проміжну сполуку, 4-(7-оксо-4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До розчину оксалілхлориду (1,1г, 8,77ммоль) і ДМСО (1,35г, 17,2ммоль) в дихлорметані (20мл) при -70°C додавали розчин 7-(4-гідроксибутоксид)-5-трифторметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (2,32г, 7,62ммоль) в ДМСО протягом 10 хвилин. До суміші додавали триетиламін (4,0г, 40ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 25°C протягом 45 хвилин. Суміш промивали послідовно 1н. лимонною кислотою, насиченим бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі, а потім сушили органічну фазу над сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат упарювали з отриманням восьмої проміжної сполуки у вигляді твердої речовини (2,28г).

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, гідрохлорид 1-індан-4-ілпіперазину зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 489,4 (точна маса: 488,24).

Приклад Е14 - Синтез 7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-5-трифторметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, гідрохлорид 1-нафталін-1-ілпіперазину зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 499,1 (точна маса: 489,22).

Приклад Е15 - Синтез 7-[4-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-5-трифторметил-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, 1-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 503,1 (точна маса: 502,26).

Приклад F1 - Синтез 7-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-піrido[2,3-d]піримідин-2-ону

Першу проміжну сполуку, N-{3-гідроксиметил-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]піридин-2-іл}-2,2-диметилпропіонамід, отримували таким чином. Охолоджувану льодом суміш N-{3-форміл-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]піридин-2-іл}-2,2-диметилпропіонамід (2,20г, 5,80ммоль) в метанолі (20мл) обробляли NaBH₄ (0,394г, 10,40ммоль) порціями. З суміші виділялися бульбашки. Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Безбарвний розчин гасили водою і концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою і EtOAc. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді жовтого масла (2,21г, кількісний). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,69 (д, 1H), 7,68 (ушир, с, 1H), 6,62 (д, 1H), 4,62-4,58 (м, 1H), 4,38 (д, 2H), 4,26 (т, 2H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,92-3,77 (м, 2H), 3,55-3,42 (м, 2H), 1,92-1,67 (м, 6H), 1,63-1,48 (м, 4H), 1,36 (с, 9H). МС ES: m/z = 381,10.

Другу проміжну сполуку, N-{3-азидометил-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]піридин-2-іл}-2,2-диметилпропіонамід, отримували таким чином. Охолоджувану льодом суміш N-{3-гідроксиметил-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]піридин-2-іл}-2,2-диметилпропіонамід (1,00г, 2,60ммоль) і дифенілфосфорилазиду (1,44г, 4,20ммоль) в толуолі обробляли DBU (7,27г, 4,78ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Коричневу суміш концентрували у вакуумі і розбавляли EtOAc і водою. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (3:1, гексани/EtOAc) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді ясножовтого масла (0,800г, 75 %). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,63 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,62 (д, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,92-3,77 (м, 2H), 3,54-3,42 (м, 2H), 1,92-1,67 (м, 6H), 1,63-1,46 (м, 4H), 1,35 (с, 9H). МС ES: m/z = 406,10.

Третю проміжну сполуку, N-{3-азидометил-6-(4-гідроксибутоксид)піридин-2-іл}-2,2-диметилпропіонамід, отримували таким чином. Суміш N-{3-азидометил-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]піридин-2-іл}-2,2-диметилпропіонамід (0,730г, 1,80ммоль), піридиній п-толуолсульфонової кислоти (0,100г, 0,40ммоль) в EtOH (50мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години. Розчин концентрували у вакуумі, потім розбавляли водою і EtOAc. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді жовтого масла (0,570г, 99 %). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,70-7,62 (ушир, с, 1H), 7,63 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,29 (т, 2H), 3,73 (т, 2H), 1,92-1,82 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 3H), 1,35 (с, 9H). МС ES: m/z = 322,20.

Четверту проміжну сполуку, N-[3-азидометил-6-(4-оксобутоксипіридин-2-іл)]-2,2-диметилпропіонамід, отримували таким чином. Розчин періодинану Десса-Мартіна (0,982г, 2,20ммоль) в CH_2Cl_2 (20мл) обробляли N-[3-азидометил-6-(4-гідроксибутоксипіридин-2-іл)]-2,2-диметилпропіонамідом (0,470г, 1,46ммоль) в CH_2Cl_2 (5мл) при кімнатній температурі. Жовту суміш перемішували протягом 1,5 год., потім розбавляли Et_2O і вливали в насичений NaHCO_3 , що містить $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2,50г, 15,80ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хвилин і органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували Et_2O і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного альдегіду, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

П'яту проміжну сполуку, N-(3-азидометил-6-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксипіридин-2-іл})-2,2-диметилпропіонамід, отримували таким чином. До розчину N-[3-азидометил-6-(4-оксобутоксипіридин-2-іл)]-2,2-диметилпропіонамід у DCE (50мл) додавали 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазин (0,553г, 2,10ммоль), Et_3N (0,295г, 2,90ммоль) і $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,433г, 2,00ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім гасили водою і насиченим NaHCO_3 . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 і об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (10% MeOH/EtOAc) з отриманням п'ятої проміжної сполуки у вигляді жовтого масла (0,455г, 58%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,62 (д, 1H), 7,61-7,55 (ушир, с, 1H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,61 (д, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,27 (т, 2H), 3,18-3,00 (м, 4H), 2,78-2,58 (м, 4H), 2,47-2,41 (м, 2H), 1,89-1,62 (м, 4H), 1,36 (с, 9H). MS ES: m/z = 534,09, 536,04.

Шосту проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір [6-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)]піперазин-1-іл]бутоксипіридин-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-ілметил]карбамінової кислоти, отримували таким чином. Суміш N-(3-азидометил-6-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксипіридин-2-іл})-2,2-диметилпропіонамід (0,808г, 1,51ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонату (0,326г, 1,54ммоль) в EtOH (40мл) обробляли нікелем Ренея (2мл суспензії у воді). Суміш струшували при тиску H_2 45 фунтів на кв. дюйм протягом 3 годин. Суспензію фільтрували через целіт і подушку целіту промивали EtOH . Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (10% MeOH/EtOAc) з отриманням шостої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,619г, 67%). Т. пл. 143-144°C. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,12-8,04 (ушир, с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,18-7,12 (м, 2H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,58 (д, 1H), 5,64-5,50 (ушир, с, 1H), 4,24 (т, 2H), 4,08 (д, 2H), 3,15-3,01 (м, 4H), 2,70-2,59 (м, 4H), 2,48 (т, 2H), 1,85-1,64 (м, 4H), 1,43 (с, 9H), 1,35 (с, 9H). MS ES: m/z = 608,22, 610,17.

Сьому проміжну сполуку, 3-амінометил-6-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксипіридин-2-іламін, отримували таким

чином. Суміш трет-бутилового ефіру [6-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)]піперазин-1-іл]бутоксипіридин-3-ілметил]карбамінової кислоти (0,557г, 0,91ммоль) в 2н. водному KOH (5мл) і EtOH (20мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакція не була закінчена (підтверджено ^1H ЯМР), тому додавали додаткову кількість 2н. KOH (5мл) і отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім розбавляли водою і екстрагували EtOAc . Органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням коричневого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,20-7,10 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,17-5,00 (ушир, с, 2H), 4,82-4,71 (ушир, с, 2H), 4,18 (т, 2H), 4,14 (д, 2H), 3,19-2,97 (м, 4H), 2,78-2,50 (м, 4H), 2,45 (т, 2H), 1,85-1,62 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

До розчину неочищеного трет-бутилового ефіру (2-аміно-6-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксипіридин-3-ілметил]карбамінової кислоти в діоксані (15мл) додавали 3н. HCl (15мл). Отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури, потім нейтралізували насиченим Na_2CO_3 . Нейтралізований розчин екстрагували EtOAc і органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла (0,367г, 94% за дві стадії). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,21-7,10 (м, 3H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,00 (д, 1H), 5,40-5,21 (ушир, с, 2H), 4,12 (т, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,19-2,98 (м, 4H), 2,81-2,55 (м, 4H), 2,50 (т, 2H), 1,91-1,43 (м, 4H). MS ES: m/z = 424,00, 425,99.

Суміш 3-амінометил-6-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксипіридин-2-іламіну (0,260г, 0,61ммоль) в ТГФ (10мл) обробляли 4-нітрофенілхлорформіатом (0,160г, 0,79ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім охолоджували до 0°C і обробляли LDA (0,9мл, 3,8ммоль, 2,0М в суміші гептан/ТГФ/етилбензол). Коричневу суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім гасили водою і екстрагували EtOAc . Органічні екстракти промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною тонкошаровою хроматографією (10% MeOH/EtOAc) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (0,071г, 25%). Т. пл. 166-167°C. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,25 (с, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,14-7,09 (ушир, с, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,32 (д, 1H), 5,57-5,51 (ушир, с, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,24 (т, 2H), 3,16-3,02 (м, 4H), 2,75-2,58 (м, 4H), 2,49 (т, 2H), 1,84-1,64 (м, 4H). MS ES: m/z = 450,03, 452,02.

Приклад F2 - Синтез 7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксидигідро-1Н-піrido[2,3-d]піримідин-2-ону

Першу проміжну сполуку, N-{3-азидометил-6-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксидіпіридин-2-іл]-2,2-диметилпропіонамід, отримували таким чином. До розчину N-[3-азидометил-6-(4-оксобутоксидіпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід в DCE (250мл) додавали моногідрохлорид 1-нафталін-1-ілпіперазину (2,81г, 11,30ммоль), Et₃N (2,00г, 19,80ммоль) і NaBH(OAc)₃ (2,38г 11,20ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім гасили водою і насиченим NaHCO₃. Суміш екстрагували CH₂Cl₂ і об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (1:19, Et₃N/EtOAc) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді коричневого масла (2,36г, 59%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,26-8,17 (м, 1H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,41 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,64 (д, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,28 (т, 2H), 3,25-3,05 (м, 4H), 2,90-2,62 (м, 4H), 2,55 (т, 2H), 1,90-1,68 (м, 4H), 1,35 (с, 9H). MS ES: m/z = 516,20.

Другу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір {2-(2,2-диметилпропіоніламіно)-6-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксидіпіридин-3-ілметил}карбаїнової кислоти, отримували таким чином. Суміш N-{3-азидометил-6-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксидіпіридин-2-іл]-2,2-диметилпропіонамід (2,36г, 4,60ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонату (1,035г, 4,74ммоль) в EtOH (80мл) обробляли паладієм на активованому вугіллі (10% вологий, 1,254г). Суміш струшували при тиску H₂ 45 фунтів на кв. дюйм протягом 3,5 годин. Суспензію фільтрували через целіт і подушку целіту промивали EtOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,64г, 97%). Т. пл. 80-82°C. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,24-8,16 (м, 1H), 8,00 (ушир, с, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,45 (ушир, с, 1H), 4,28 (т, 2H), 4,09 (д, 2H), 3,25-3,05 (м, 4H), 2,85-2,60 (м, 4H), 2,60-2,50 (м, 2H), 1,89-1,60 (м, 4H), 1,42 (с, 9H), 1,35 (с, 9H). MS ES: m/z = 590,33.

Третю проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір {2-аміно-6-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксидіпіридин-3-ілметил}карбаїнової кислоти, отримували таким чином. Суміш трет-бутилового ефіру {2-(2,2-диметилпропіоніламіно)-6-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксидіпіридин-3-ілметил}карбаїнової кислоти (2,64г, 4,48ммоль) в 2н. водному КОН (40мл) і EtOH (40мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (2,5% Et₃N/EtOAc) з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,30г, 58%). Т. пл. 67-68°C. ¹H ЯМР

(400МГц, CDCl₃): δ 8,42-8,30 (м, 1H), 7,85-7,60 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,51-7,40 (м, 2H), 7,39 (т, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,00 (д, 1H), 5,13-5,00 (ушир, с, 2H), 4,85-4,70 (ушир, с, 1H), 4,20 (т, 2H), 4,14 (д, 2H), 3,28-3,04 (м, 4H), 2,90-2,62 (м, 4H), 2,54 (т, 2H), 1,88-1,66 (м, 4H), 1,54 (с, 9H). MS ES: m/z = 506,19.

Четверту проміжну сполуку, 3-амінометил-6-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксидіпіридин-2-іламін, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру {2-аміно-6-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксидіпіридин-3-ілметил}карбаїнової кислоти (1,17г, 2,31ммоль) в діоксані (10мл) додавали 3н. HCl (10мл). Отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, потім нейтралізували насиченим Na₂CO₃. Нейтралізований розчин екстрагували EtOAc і органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді коричневого масла (0,92г, 98%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,22-8,15 (м, 1H), 7,85-7,78 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,00 (д, 1H), 5,30 (ушир, с, 2H), 4,20 (т, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,28-3,06 (м, 4H), 2,96-2,64 (м, 4H), 2,56 (т, 2H), 1,88-1,68 (м, 4H). MS ES: m/z = 406,10.

Суміш 3-амінометил-6-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксидіпіридин-2-іламіну (0,92г, 2,27ммоль) в ТГФ (25мл) обробляли фенілхлорформіатом (0,40мл, 3,18ммоль), а потім Et₃N (0,46г, 4,54ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім охолоджували до 0°C і обробляли LDA (5,6мл, 11,20ммоль, 2,0М в суміші гептан/ТГФ/етилбензол). Коричневу суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім гасили водою і екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (2,5% Et₃N/EtOAc) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (0,204г, 21%). Т. пл. 136-138. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,24-8,16 (м, 1H), 7,85-7,78 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,84 (ушир, с, 1H), 6,34 (д, 1H), 5,05 (ушир, с, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,45 (т, 2H), 3,30-2,05 (м, 4H), 2,93-2,60 (м, 4H), 2,55 (т, 2H), 1,90-1,70 (м, 4H). MS ES: m/z = 432,11.

Приклад F3 - Синтез 7-[4-(4-індан-4-ілпіперазин-1-іл)бутоксидигідро-1Н-піrido[2,3-d]піримідин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 2-аміно-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксидіпіридин-3-карбальдегід, отримували таким чином. Суміш N-{3-форміл-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксидіпіридин-2-іл]-2,2-диметилпропіонамід (9,8г, 25,9ммоль), 2н. КОН (35мл) і EtOH (40мл) нагрівали при 80°C протягом 2год. Етанол видалляли при зниженому тиску і залишок екстрагували EtOAc (3×100мл). Об'єднані органічні фази промивали H₂O (40мл) і наси-

ченим розчином солі (40мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 9,70 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 6,17 (д, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,40 (м, 2H), 3,90 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 2,00-1,50 (м, 10H).

Другу проміжну сполуку, 7-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутокс]-1H-піrido[2,3-а]піримідин-2-он, отримували таким чином. До розчину 2-аміно-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутокс]піридин-3-карбальдегіду, отриманого на останній стадії, в CH_2Cl_2 (50мл) додавали трихлорацетилоціанат (5,85г, 31,08ммоль) по краплях. По закінченні додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. До отриманої суміші послідовно додавали MeOH (50мл) і 1н. NaOH (40мл). Отриманим таким чином суміш продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом ще 1год. Потім видаляли при зниженому тиску розчинник і залишок екстрагували CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{мл}$). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі, сушили і концентрували. Залишок кристалізували з ефіру з отриманням другої проміжної сполуки (6,6г, 79% в дві стадії) у вигляді біло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,00 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,40 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 1,90-1,30 (м, 10H).

Третю проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутокс)-1H-піrido[2,3-d]піримідин-2-он, отримували таким чином. Суміш 7-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутокс]-1H-піrido[2,3-d]піримідин-2-ону (4,9г, 15ммоль), MeOH (30мл), ТГФ (15мл) і 3н. HCl (7,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в H_2O (30мл) і обережно нейтралізували насиченим NaHCO_3 . Суміш екстрагували ТГФ ($5 \times 100\text{мл}$). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі, сушили і концентрували з отриманням третьої проміжної сполуки (3,3г, 90%), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,03 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,40 (м, 2H), 3,50 (м, 3H), 1,80 (м, 2H), 1,55 (м, 2H).

Четверту проміжну сполуку, 4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-7-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. Суміш 7-(4-гідроксибутокс)-1H-піrido[2,3-d]піримідин-2-ону (0,512г, 2,18ммоль) і IBX (1,9г, 6,6ммоль) в CH_3CN (40мл) нагрівали при 87°C протягом 7год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc (80мл) і фільтрували. Подушку ретельно промивали EtOAc . Об'єднаний фільтрат концентрували з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді твердої речовини, яка було забруднена деякими побічними продуктами реакції. Отриману тверду речовину використали на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,18 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 4,40 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 2,00 (м, 2H).

До суміші 4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-7-ілокси)бутиральдегіду, 1-індан-4-ілпіперазину (0,581г, 2,44ммоль), Et_3N (1,70мл, 12,2ммоль) в і-метил-2-піролідиноні (20мл) додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,65г, 3,05ммоль) порціями протягом 20хв. По закінченні додавання суміш залишали перемішуватися протягом ночі. Після гасіння H_2O (50мл) реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{мл}$). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі (100мл), сушили і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням смоли (350мг). До розчину отриманої смоли в ТГФ (6мл) і MeOH (2мл) додавали NaBH_4 (63мг) порціями. По закінченні додавання суміш залишали перемішуватися протягом ночі. Реакцію гасили H_2O . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 ($3 \times 50\text{мл}$). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням напівтвердої речовини, яку перетворювали в його HCl сіль обробкою 1 еквівалентом 1н. HCl в змішаному розчиннику ТГФ і Et_2O з отриманням вказаної в заголовку сполуки (176мг) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,2 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,95 (м, 2H), 6,77 (д, 1H), 6,30 (д, 1H), 4,25 (м, 4H), 4,00 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,30-3,00 (м, 6H), 2,80 (м, 4H), 2,00-1,70 (м, 6H).

Приклад F4 - Синтез 7-[4-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1H-піrido[2,3-d]піримідин-2-ону

Слідували методиці прикладу F3, використовуючи 1-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,20 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,85 (м, 2H), 6,30 (д, 1H), 4,30 (м, 4H), 3,70-3,00 (м, 10H), 2,80-2,60 (м, 4H), 1,90-1,60 (м, 8H).

Приклад F5 - Синтез 7-[4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1H-піrido[2,3-d]піримідин-2-ону

Слідували методиці прикладу F3, використовуючи 1-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,25 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,20 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,30 (д, 1H), 4,23 (м, 4H), 3,70-3,10 (м, 10H), 1,90-1,70 (м, 4H).

Приклад F6 - Синтез 8-[4-[4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-d]піримідин-7-ілокси)бутил]піперазин-1-іл]нафталін-2-карбонітрилу

Слідували методиці прикладу F3, використовуючи 8-піперазин-1-ілнафталін-2-карбонітрил, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,25 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,45-7,30 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,30 (д, 1H), 4,25 (м, 4H), 3,80-3,10 (м, 10H), 1,90-1,70 (м, 4H).

Приклад F7 - Синтез 7-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокс]-3-метил-3,4-дигідро-1H-піrido[2,3-d]піримідин-2-ону

Першу проміжну сполуку, N-[6-(4-бензилоксибутокс)-3-формілпіридин-2-іл]-2,2-диметилпроtonамід, отримували таким чином. До

розчину 4-бензилокси-1-бутанолу (300мг, 1,66ммоль) в ДМФА (5мл), що перемішується, при 0°C додавали NaH (50мг, 2,08ммоль). Отриману сіру завись перемішували при 0°C протягом 15 хвилин і додавали порціями N-(6-хлор-3-формілпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід (200мг, 0,83ммоль). Суміш набувала ясно-оранжевого кольору, і виділялися бульбашки. Оранжевій суміші давали зігрітися до кімнатної температури протягом 1 години. Додавали воду (10мл) і суміш розбавляли EtOAc (20мл). Органічний шар відділяли, промивали водою (2×10мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишкове масло очищали колонковою хроматографією (3:1, гексан/EtOAc) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді прозорого масла (266мг, 83%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 11,55 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,40-7,20 (м, 5H), 6,44 (д, 1H), 4,60-4,44 (м, 4H), 3,50 (т, 2H), 1,95-1,70 (м, 4H), 1,36 (с, 9H).

Другу проміжну сполуку, N-[6-(4-бензилоксибутокси)-3-метиламінометилпіридин-2-іл]-2,2-диметилпропіонамід, отримували таким чином. До розчину N-[6-(4-бензилоксибутокси)-3-формілпіридин-2-іл]-2,2-диметилпропіонамиду (1,40г, 3,65ммоль), що перемішується, в EtOH (20мл) при кімнатній температурі додавали моногідроклорид метиламіну (295мг, 4,37ммоль) і Et₃N (443мг, 0,61мл, 4,37ммоль). Суміш перемішували протягом 24 годин і потім охолоджували до 0°C. Додавали NaBH₄ (138мг, 3,65ммоль) і суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години, потім нагрівали при 50°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду (20мл) і суміш екстрагували EtOAc (30мл). Органічний шар відділяли, промивали водою (20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло очищали колонковою хроматографією (5% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді прозорого масла (1,22г, 84%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 10,55 (с, 1H), 7,38-7,22 (м, 6H), 6,39 (д, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,38 (т, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,53 (т, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,90-1,75 (м, 4H), 1,58 (ушир, с, 1H), 1,36 (с, 9H).

Третю проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір [6-(4-бензилоксибутокси)-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-ілметил]метилкарбамінової кислоти, отримували наступним чином. N-[6-(4-Бензилоксибутокси)-3-метиламінометилпіридин-2-іл]-2,2-диметилпропіонамід (1,22г, 3,06ммоль) розчиняли в MeOH (20мл) і додавали ди-трет-бутилдикарбонат (701мг, 3,21ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали воду (10мл). Суміш екстрагували EtOAc (20мл). Органічний шар промивали водою (20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в вакуумі з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді прозорого масла (1,48г, 97%). ¹H ЯМР (200МГц, DMSO-d₆): δ 9,55 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,40-7,20 (м, 5H), 6,72 (д, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,25 (т,

2H), 4,15 (с, 2H), 3,50 (т, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,90-1,60 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 1,25 (с, 9H).

Четверту проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір [2-(2,2-диметилпропіоніламіно)-6-(4-гідроксибутокси)піридин-3-ілметил]метилкарбамінової кислоти, отримували наступним чином. Трет-Бутиловий ефір [6-(4-бензилоксибутокси)-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-ілметил]метилкарбамінової кислоти (1,48г, 2,96ммоль) розчиняли в MeOH (20мл) і обробляли 10% паладієм на активованому вугіллі (400мг). Суміш струшували в атмосфері H₂ (45 фунтів на кв. дюйм) протягом 3 годин, фільтрували через целіт і промивали EtOAc (2×20мл). Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді прозорого масла (1,21г, 99%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 9,60 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 4,42 (т, 1H), 4,21 (т, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,44-3,41 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,60-1,54 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,20 (с, 9H).

П'яту проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір [6-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси]-2-(2,2-диметилпропіоніламіно)піридин-3-ілметил]метилкарбамінової кислоти, отримували наступним чином. До перемішаного розчину періодинау Десса-Мартіна (926мг, 2,18ммоль) в CH₂Cl₂ (20мл) додавали трет-бутиловий ефір [2-(2,2-диметилпропіоніламіно)-6-(4-гідроксибутокси)піридин-3-ілметил]метилкарбамінової кислоти (746мг, 1,82ммоль) в CH₂Cl₂ (3мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин, потім вливали в розчин насиченого NaHCO₃ (20мл), що містить Na₂S₂O₃ (2,01г, 12,7ммоль). Двофазну суміш енергично перемішували протягом 15 хвилин і органічний шар відділяли. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃ (20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного альдегіду (920мг, 99%). Альдегід (920мг, 1,82ммоль) розчиняли в 1,2-дихлоретані (20мл) і додавали моногідроклорид 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (536мг, 2,00ммоль), Et₃N (553мг, 0,76мл, 5,46ммоль) і NaBH(OAc)₃ (540мг, 2,55ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і додавали воду (10мл). Органічний шар промивали водою (20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло очищали колонковою хроматографією (5% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням п'ятої проміжної сполуки у вигляді піни (686мг, 61%). Т. пл. 57-59°C. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 9,56 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,38-7,25 (м, 2H), 7,18-7,14 (м, 1H), 6,78 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,00-2,95 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 2,60-2,56 (м, 4H), 2,39 (т, 2H), 1,80-1,75 (м, 2H), 1,63-1,55 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,20 (с, 9H).

Шосту проміжну сполуку, 6-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси]-3-метиламінометилпіридин-2-іламін, отримували наступним чином, трет-Бутиловий ефір [6-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси]-2-(2,2-

диметилпропіонаміно)піридин-3-ілметил]метилкарбамінової кислоти (686мг, 1,11ммоль) розчиняли в діоксані (4мл) і додавали 3н. HCl (4мл). Розчин нагрівали при 60°C протягом 15 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і нейтралізували насиченим Na₂CO₃. Суміш розбавляли водою (20мл) і EtOAc (20мл). Органічний шар промивали водою (2×20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням шостої проміжної сполуки у вигляді коричневого порошку (458мг, 95%). Т. пл. 119-121°C. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,20-7,03 (м, 3H), 7,00-6,95 (м, 1H), 5,97 (д, 1H), 5,20 (ушир, с, 2H), 4,18 (т, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,25 (ушир, с, Ш), 3,15-3,00 (м, 4H), 2,80-2,58 (м, 4H), 2,45 (т, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,83-1,63 (м, 4H).

До перемішаного розчину 6-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид-3-метиламінометилпіридин-2-іламініу (203мг, 0,47ммоль) в ТГФ (10мл) при 0°C додавали 4-нітробензилхлорформіат (105мг, 0,49ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 45 хвилин і додавали по краплях LDA (1,16мл, 2,32ммоль, 2,0М розчин в суміші гептан/ТГФ/етилбензол). Суміш перемішували протягом 1,5 год. при 0°C і потім виливали на лід. До погашеної суміші додавали EtOAc (30мл) і органічний шар відділяли. Органічний шар промивали водою (20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло очищали препаративною ТШХ (6% MeOH/EtOAc) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-оранжевої піни (66мг, 31%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,22 (д, 1H), 7,19-7,10 (м, 2H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,34 (д, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,22 (т, 2H), 3,14-3,00 (м, 4H), 3,00 (с, 3H), 2,77-2,58 (м, 4H), 2,44 (т, 2H), 1,83-1,60 (м, 4H).

Приклад F8 - Синтез 3-метил-7-[4-(4-нафталін-1-іліпіперазин-1-іл)бутоксид]-3,4-дигідротридо[2,3-с]піримідин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір {2-(2,2-диметилпропіонаміно)-6-[4-(4-нафталін-1-іліпіперазин-1-іл)бутоксид]піридин-3-ілметил]метилкарбамінової кислоти, отримували таким чином. До розчину періодинау Десса-Мартіна (3,10г, 7,32ммоль), що перемішується, в CH₂Cl₂ (40мл) додавали трет-бутиловий ефір [2-(2,2-диметилпропіонаміно)-6-(4-гідроксибутоксид)]піридин-3-ілметил]метилкарбамінової кислоти (2,00г, 4,88ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин і потім вливали в розчин насиченого NaHCO₃ (40мл), що містить Na₂S₂O₃ (5,40г, 34,2ммоль). Двофазну суміш енергійно перемішували протягом 20 хвилин і органічний шар відділяли, промивали насиченим NaHCO₃ (30мл) і насиченим розчином солі (30мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного альдегіду (1,95г, 99%). Альдегід (1,95г, 4,88ммоль) розчиняли в 1,2-дихлоретані (40мл) і додавали моногідрохлорид 1-нафталін-1-іліпіперазину (1,34г, 5,39ммоль), Et₃N (1,49г, 2,05мл, 5,46ммоль) і NaBH(OAc)₃

(1,45г, 6,86ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і додавали воду (20мл). Органічний шар промивали водою (30мл) і насиченим розчином солі (30мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло очищали колонковою хроматографією (5% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді піни (1,39г, 47%). Т. пл. 69-71°C. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 9,58 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,56-7,40 (м, 4H), 7,10 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 4,22 (т, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,08-2,98 (м, 4H), 2,70 (с, 3H), 2,70-2,58 (м, 4H), 2,45 (т, 2H), 1,85-1,70 (м, 2H), 1,70-1,58 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,20 (с, 9H).

Другу проміжну сполуку, 3-метиламінометил-6-[4-(4-нафталін-1-іліпіперазин-1-іл)бутоксид]піридин-2-іламініу, отримували таким чином. Трет-бутиловий ефір {2-(2,2-диметилпропіонаміно)-6-[4-(4-нафталін-1-іліпіперазин-1-іл)бутоксид]піридин-3-ілметил]метилкарбамінової кислоти (1,39г, 3,31ммоль) розчиняли в діоксані (6мл) і додавали 3н. HCl (6мл). Розчин нагрівали при 60°C протягом 8 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і нейтралізували насиченим Na₂CO₃. Суміш розбавляли водою (30мл) і EtOAc (30мл). Органічний шар промивали водою (2×30мл) і насиченим розчином солі (30мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді коричневого масла (709мг, 73%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,20 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,60-7,40 (м, 4H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,00 (д, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,20 (т, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,24-3,00 (м, 4H), 2,90-2,60 (м, 4H), 2,57 (т, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,85-1,65 (м, 4H), 1,44 (с, 1H).

3-Метиламінометил-6-[4-(4-нафталін-1-іліпіперазин-1-іл)бутоксид]піридин-2-іламініу (709мг, 1,69ммоль) розчиняли в ТГФ (10мл) і охолоджували до 0°C. Фенілхлорформіат (291мг, 0,23мл, 1,86ммоль) додавали по краплях, а потім Et₃N (342мг, 0,47мл, 3,38ммоль). Суміші давали зігрітися до кімнатної температури протягом 45 хвилин. Додавали воду (20мл) і EtOAc (20мл). Органічний шар відділяли, промивали водою (2×20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням жовтої піни (850мг, 93%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,23-8,18 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,60-7,04 (м, 11H), 6,02 (д, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,20 (т, 2H), 3,24-3,00 (м, 4H), 2,99 (с, 3H), 2,95-2,64 (м, 4H), 2,60-2,50 (м, 2H), 1,90-1,70 (м, 4H).

Дану піну (850мг, 1,57ммоль) розчиняли в ТГФ (20мл) і розчин охолоджували до 0°C. LDA (3,94мл, 7,89ммоль, 2,0М розчин в суміші гептан/ТГФ/етилбензол) додавали по краплях і суміш набувала темно-оранжевого кольору. Суміші давали зігрітися до кімнатної температури протягом 1 години і додавали воду (10мл) і EtOAc (20мл). Органічний шар відділяли, промивали водою (2×20мл) і насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишкове масло очищали колонковою хроматографією (6% MeOH/EtOAc) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у ви-

гляді ясно-жовтого порошку (308мг, 41%). Т. пл. 180-182°C. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,20 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,60-7,40 (м, 4H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,30 (д, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,23 (т, 2H), 3,24 (м, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,84-2,60 (м, 4H), 2,80-2,70 (м, 2H), 1,85-1,64 (м, 4H).

Приклад F9 - Синтез 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-4,4-диметил-1,4-дигідротридо[2,3-д][1,3]оксазин-2-ону

Першу проміжну сполуку, N-[3-ацетил-6-(5-хлорпент-1-еніл)піридин-2-іл]-2,2-диметилпропіонамід, отримували таким чином. До розчину N-(3-ацетил-6-хлорпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід (7,0г, 27,5ммоль) в DME (110мл), продутого і дегазованого N_2 , додавали $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (953мг, 0,83ммоль, 3мол.%, Strem). Додавали 5-хлор-1-пентенілборонову кислоту (6,12г, 41,2ммоль, 1,5екв.), а потім 2М Na_2CO_3 (6,12г, 57,8ммоль в 28мл H_2O). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і потім розбавляли ТГФ (100мл) і піддавали ультразвуковій обробці протягом 3хв. Утворювався білий липкий осад. Суміш фільтрували і промивали ТГФ. Фільтрат концентрували і абсорбували на SiO_2 . Очищення рідинною хроматографією (20-25% EtOAc /гексани) дало продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Перекристалізація з суміші Et_2O /гексани дала першу проміжну сполуку у вигляді блідо-жовтої кристалічної твердої речовини (6,49г, 20,1ммоль, 73%). МС: АРСІ: М+1: 323,2 (точна маса: 322,14).

Другу проміжну сполуку, N-(3-ацетил-6-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}піридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід, отримували таким чином. До суміші N-[3-ацетил-6-(5-хлорпент-1-еніл)піридин-2-іл]-2,2-диметилпропіонамід (6,34г, 19,7ммоль) і гідрохлориду 2,3-дихлорфенілпіперазину (6,35г, 23,75ммоль, 1,2екв.) в CH_3CN (100мл) додавали K_2CO_3 (8,2г, 59,4ммоль, 3екв.), а потім KI (332мг, 2ммоль, 0,1екв.). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 діб. Додавали H_2O для розчинення солей і суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням темно-коричневого масла. Очищення рідинною хроматографією (5% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало ясно-коричневу піну (5,0г). Перекристалізація з CH_3CN дала другу проміжну сполуку у вигляді світло-рижувато-коричневої твердої речовини (2,45г, 4,73ммоль, 24%). Фільтрат концентрували і очищали рідинною хроматографією (3-4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з отриманням додаткового продукту у вигляді жовтої піни (1,27г, 2,45ммоль, 12%). МС: АРСІ: М+1: 517,1 (точна маса: 516,21).

Третю проміжну сполуку, N-(3-ацетил-6-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}піридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід, отримували таким чином. N-(3-Ацетил-6-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}піридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід (2,40г, 4,62ммоль) гідрували з використанням Ra-Ni (0,3г) в суміші 1:1 EtOH/TGF (50мл) протягом 2год. Реакційну

суміш фільтрували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало третю проміжну сполуку у вигляді жовтого масла (2,09г, 4,02ммоль, 87%). МС: АРСІ: М+1: 519,2 (точна маса: 518,22).

Четверту проміжну сполуку, 1-(2-аміно-6-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}піридин-3-іл)етанон, отримували таким чином. Розчин N-(3-ацетил-6-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}піридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід (2,08г, 4,00ммоль) в 3н. HCl (50мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури з утворенням осаду. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали H_2O і сушили з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (HCl сіль, 1,15г, 2,44ммоль, 61%). Фільтрат підлужували додаванням бн. NaOH і екстрагували CH_2Cl_2 (4х). Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням додаткової четвертої проміжної сполуки (582мг, 1,34ммоль, 33%), яка при аналізі методом ЯМР виявилася чистою і її використовували на наступній стадії без очищення. МС: АРСІ: М+1: 435,2 (точна маса: 434,16).

П'яту проміжну сполуку, 2-(2-аміно-6-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}піридин-3-іл)пропан-2-ол, отримували таким чином. До розчину 1-(2-аміно-6-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}піридин-3-іл)етанону (575мг, 1,32ммоль) в ТГФ (8мл), охолоджену до 0°C, повільно додавали MeMgBr (3М в Et_2O , 2,2мл, 6,60ммоль, 5екв.). Реакційна суміш була екзотермічною і ставала оранжевою, після чого утворювався осад. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15хв. і при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш гасили обережним додаванням насиченого NH_4Cl і H_2O . Суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали H_2O і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (6% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з 1% NH_4OH) дало білу кристалічну тверду речовину (490мг, 1,09ммоль, 82%). МС: АРСІ: М+1: 451,2 (точна маса: 450,20).

До розчину 2-(2-аміно-6-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}піридин-3-іл)пропан-2-олу (442мг, 0,98ммоль) в ТГФ (4мл) і толуолі (1мл) додавали Et_3N (0,30мл, 2,15ммоль, 2,2екв.). Суміш охолоджували до 0°C і додавали фосген (20% в толуолі, 0,65мл, 1,3ммоль). Утворювався осад. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15хв. і при кімнатній температурі протягом 2год. Додавали MeOH для гасіння надмірного фосгену. Додавали насичений NaHCO_3 і H_2O і суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали H_2O і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (3,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (411мг, 0,861ммоль, 88%). Піну розчиняли в суміші $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ і додавали 1М HCl в Et_2O (0,86мл). Отриманий білий осад збирали фільтруванням, промивали Et_2O і сушили з отриманням пластівцеподібної білої твердої ре-

човини (400мг). МС: АРСІ: М+1: 477,1 (точна маса: 476,17).

Приклад G1 - Синтез 6-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону

Першу проміжну сполуку, 6-(5-хлорпент-1-еніл)-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он, отримували таким чином. До розчину 6-бром-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону (2,0г, 8,73ммоль, [WO 02/056882]) в DME (45мл) додавали 5-хлорпент-1-енілборонову кислоту (1,94г, 13,09ммоль), а потім Pd(PPh₃)₄ (0,252г, 0,218ммоль) і 2М Na₂CO₃ (1,855г в 8,7мл H₂O). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі (0-40% EtOAc/гексан) дало першу проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,935г, 88%). МС: АРСІ: М+1: 253,1 (точна маса: 252,07).

Другу проміжну сполуку, 6-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он, отримували таким чином. До розчину 6-(5-хлорпент-1-еніл)-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону (0,710г, 2,80ммоль) в CH₃CN (10мл) додавали 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазин (0,974г, 4,21ммоль), а потім карбонат калію (0,77г, 5,6ммоль) і йодид калію (0,092г, 0,56ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і H₂O. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням масла. Очищення хроматографією на силікагелі (0-7% MeOH/EtOAc) дало другу проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,903г, 72%). МС: АРСІ: М+1: 447,1 (точна маса: 446,13).

6-{5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он (0,774г, 1,73ммоль) гідрували з використанням Ra-Ni (0,25г) в ТГФ протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з отриманням масла. Додавали етилацетат і продукт випадає в осад. Осад відфільтровували і сушили з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,645г, 83%). МС: АРСІ: М+1: 449,1 (точна маса: 448,14).

Приклад G2 - Синтез 6-{5-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пентил}-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону

Проміжну сполуку, 6-{5-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он, отримували таким чином. До розчину 6-(5-хлорпент-1-еніл)-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону (0,408г, 1,61ммоль) в CH₃CN (7мл) додавали 1-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин (0,523г, 2,41ммоль), а потім карбонат калію (0,445г) і йодид калію (0,053г, 0,322ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і

H₂O. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням масла. Очищення хроматографією на силікагелі (0-5% MeOH/EtOAc) дало першу проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (0,172г, 72%). МС: АРСІ: М+1: 433,2 (точна маса: 432,25).

6-{5-[4-(5,6,7,8-Тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он (0,098г, 0,226ммоль) гідрували з використанням Ra-Ni в ТГФ протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з отриманням масла. Очищення хроматографією на силікагелі (0-5% MeOH/EtOAc) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді плівки (0,059г, 61%). Отриманий продукт розчиняли в Et₂O і додавали 1М HCl в Et₂O (1 еквівалент). Отриманий осад відфільтровували і сушили з отриманням білої твердої речовини. МС: АРСІ: М+1: 435,5 (точна маса: 434,27).

Приклад G3 - Синтез 6-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокси}-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону

Першу проміжну сполуку, 6-аміно-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он, отримували таким чином. Суміш 6-нітро-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону (34,23г, 0,1755ммоль), 20% Pd-C (3,0г, 50% H₂O) і ДМФА (1л) гідрували при тиску H₂ 20 фунтів на кв. дюйм. Через 2год. поглинання H₂ припинялося на рівні 141 фунта на кв. дюйм. Реакційну суміш фільтрували через подушку целіту (з промиванням ДМФА (500мл). Фільтрат розбавляли холодною H₂O (2л) з отриманням твердої речовини. Тверду речовину збирали, промивали H₂O, суспендували в EtOH (150мл), збирали, промивали гептаном і сушили з отриманням першої проміжної сполуки (23,60г, 81%) у вигляді сірувато-рижувато-коричневої твердої речовини.

Другу проміжну сполуку, 6-фтор-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он, отримували таким чином. Посудину Нальгена (Nalgene) місткістю 1 галон (~4,5л) (з отворами зверху для впускання N₂ і введення твердих частинок) охолоджували на льодяній бані з сіллю і вводили в неї суміш фтороводень-піридин (500г). При перемішуванні магнітною мішалкою повільно додавали порціями під струменем N₂ 6-аміно-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он (88,48г, 0,5362ммоль, 1,0екв.). По закінченні додавання червоно-коричневу суміш перемішували протягом 0,25год. для забезпечення повного розчинення. Обережно додавали порціями протягом 0,5год. нітрит натрію (44,40г, 0,6435ммоль, 1,2екв.). Кожне додавання було екзотермічним і супроводилося виділенням HF і N₂. По закінченні додавання реакційну суміш перемішували на льодяній бані з сіллю протягом 1год. Реакційну суміш гасили повільним обережним додаванням охолодженої льодом H₂O (2л). Отриману тверду речовину збирали, промивали H₂O, повторно суспендували в H₂O (3×1л), збирали, промивали H₂O і сушили на фільтрі протягом 1год. Тверду речовину промивали гептаном і сушили під струменем N₂ протягом 2год. Остаточне сушіння у вакуумній печі протягом 24год. при ~40°C дало другу проміжну сполуку (69,03г, 76%)

у вигляді оранжево-коричневої твердої речовини. Т. пл. 179,9-181,2°.

Третю проміжну сполуку, 6-(4-бензилоксибутоксид)-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он, отримували таким чином. Готували розчин 4-бензилоксибутан-1-олу (34,31г, 33,37мл, 190,3ммоль) і трет-бутоксиду калію (1М розчин; 181мл) в ТГФ (60мл) і перемішували його при кімнатній температурі протягом 20хв. Готували суспензію 6-фтор-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону (8г, 48ммоль) в ТГФ (100мл) і додавали до неї через канюлю спиртовий розчин основи. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 25 годин. Реакційну суміш гасили насиченим NH_4Cl і водою. Розчин доводили до рН 8 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі і концентрували з отриманням твердої речовини. Очищення хроматографією на SiO_2 (0-70% EtOAc /гексани) дало третю проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (6,6г, 42%). МС: АРСІ: М+1: 329,2 (точна маса: 328,14).

Четверту проміжну сполуку, 6-(4-гідроксибутоксид)-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он, отримували таким чином. До розчину 6-(4-бензилоксибутоксид)-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону (6,4г, 19ммоль) в суміші MeOH /ТГФ (100мл) додавали 20% Pd/C (1,5г) і суміш гідрували протягом 12год. Реакційну суміш фільтрували, концентрували і очищали рідинною хроматографією (0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (4,3г, 18ммоль, 93%). МС: АРСІ: М+1: 239,1 (точна маса: 238,10).

П'яту проміжну сполуку, 4-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До суспензії 6-(4-гідроксибутоксид)-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону (4,3г, 18,02ммоль) в дихлоретані (30мл) додавали IBX (15г, 54ммоль). Отриману суміш нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували і перемішували і потім фільтрували. Осад від фільтрування промивали CH_2Cl_2 , поки не був витягнутий продукт. Фільтрат концентрували з отриманням червоного масла, яке очищали хроматографією на SiO_2 (0-7% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з отриманням п'ятої проміжної сполуки у вигляді червоного масла (3,90г, 16,5ммоль, 92%). МС: АРСІ: М+1: 237,1 (точна маса: 236,08).

До розчину 4-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-ілокси)бутиральдегіду (0,325г, 1,37ммоль) в дихлоретані (6мл) додавали розчин 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (0,318г, 1,37ммоль) в дихлоретані (3мл) через канюлю. Суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі і додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,377г, 1,78ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5год. і гасили насиченим NaHCO_3 і водою. Суміш екстрагували EtOAc і органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , водою і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі (0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало піну. Додавали Et_2O і продукт випадав в осад. Осад відфільтровували і сушили з отриманням

вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,386г, 0,854ммоль, 63%). МС: АРСІ: М+1: 451,1 (точна маса: 450,12).

Приклад G4 - Синтез 6-[4-(4-індан-4-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу G3, використовуючи 1-індан-4-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,24г, 69%). МС: АРСІ: М+1: 423,3 (точна маса: 422,23).

Приклад G5 - Синтез 6-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу G3, використовуючи 1-нафталін-1-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,24г, 56%). МС: АРСІ: М+1: 433,1 (точна маса: 432,22).

Приклад G6 - Синтез 6-[4-[4-(6-метоксипіридин-2-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу G3, використовуючи 1-(6-метоксипіридин-2-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,21г, 62%). МС: АРСІ: М+1: 414,2 (точна маса: 413,21).

Приклад G7 - Синтез 6-[4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу G3, використовуючи 1-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,31г, 64%). МС: АРСІ: М+1: 451,3 (точна маса: 450,21).

Приклад G8 - Синтез 6-[4-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу G3, використовуючи 1-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,23г, 65%). МС: АРСІ: М+1: 437,3 (точна маса: 436,25).

Приклад H1 - Синтез 2-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону

Першу проміжну сполуку, 2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он, отримували таким чином. До суспензії 2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону (5,0г, 25,9ммоль) в CH_2Cl_2 (100мл), CHCl_3 (50мл) і MeOH (10мл, початковий матеріал все ще не розчинився) додавали оксазиридин (8,11г, 31,05ммоль, 1,2екв.) у вигляді твердої речовини. Реакційна суміш ставала гомогенною через 3год. і її перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і додавали суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, щоб розчинити залишок. Багато твердої речовини не розчинилося, тому суміш фільтрували з отриманням не зовсім білої твердої речовини, якою була перша проміжна сполука (2,31г, 11,04ммоль, 43%). МС: АРСІ: М+1: 210,1 (точна маса: 209,03).

Другу проміжну сполуку, 2-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он, отримували таким чином. До

розчину 4-(тетрагідропіран-2-ілокси)-1-бутанолу (4,45г, 25,3ммоль, 2,5екв.) в ТГФ (20мл), охолодженого до 0°C, додавали 1М KOtBu в ТГФ (25мл, 25ммоль). Розчин перемішували при 0°C протягом 20хв. і потім додавали до суспензії 2-метансульфоніл-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону (2,12г, 10,13ммоль) в ДМФА (30мл) при кімнатній температурі. Реакційна суміш ставала гомогенною і її перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Додавали насичений NH₄Cl і H₂O для гасіння реакційної суміші. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали H₂O і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Очищення рідиною хроматографією (70% EtOAc/гексани-100% EtOAc) дало другу проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,95г, 6,11ммоль, 60%). МС: АРСІ: М+1: 320,2 (точна маса: 319,15).

Третю проміжну сполуку, 2-(4-гідроксибутоксид)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он, отримували таким чином. До суспензії 2-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону (1,95г, 6,11ммоль) в EtOH (30мл) і CH₂Cl₂ (2мл, додавали, щоб допомогти розчиненню початкового матеріалу) додавали PPTS (151мг, 0,6ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім нагрівали при 60°C протягом 5год. Реакційну суміш концентрували з отриманням білої твердої речовини. Очищення рідиною хроматографією (6% MeOH/CH₂Cl₂) дало третю проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,22г, 5,19ммоль, 85%). МС: АРСІ: М+1: 236,1 (точна маса: 235,10).

Четверту проміжну сполуку, 4-(7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До розчину 2-(4-гідроксибутоксид)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону (251мг, 1,07ммоль) в ДМСО (3мл) додавали розчин IBX (597мг, 2,13ммоль) в ДМСО (7мл, 0,3М). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90хв., охолоджували до 0°C і гасили 5% NaHCO₃. Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (4×). Органічний шар промивали 5% NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (171мг, 0,733ммоль, 69%). МС: АРСІ: М+1: 234,1 (точна маса: 233,08).

До суспензії 4-(7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-2-ілокси)бутиральдегіду (235мг, 1,01ммоль) в дихлоретані (5мл) додавали гідрохлорид 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (270мг, 1,01ммоль), а потім Et₃N (0,28мл, 2,0ммоль, 2екв.). Через 10хв. знаходження при кімнатній температурі додавали NaBH(OAc)₃ (297мг, 1,4ммоль) у вигляді порошку. Реакційну суміш перемішували протягом 2год. при кімнатній температурі і гасили насиченим NaHCO₃ і H₂O. Суміш екстрагували EtOAc (з невеликою кількістю MeOH, щоб допомогти розчиненню твердих частинок). Органічний шар промивали насиченим розчином солі і концентрували. Очищення рідиною хроматографією (5% MeOH/CH₂Cl₂ з 1% NH₄OH) дало вказану в заголовку сполуку у ви-

гляді білої твердої речовини (375мг, 0,836ммоль, 83%). МС: АРСІ: М+1: 448,1 (точна маса: 447,12).

Піримідини прикладів Н₂ і Н₃ синтезували в комбінаторному бібліотечному форматі відновним амінуванням відповідних піперазинових вихідних матеріалів з 4-(7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-2-ілокси)бутиральдегідом, з використанням методики, описаної в прикладі Н1.

Приклад Н₂ - Синтез 2-[4-(2-ізопропоксибеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (223мг, 0,510ммоль, 59,4%). МС: АРСІ: М+1: 438,1 (точна маса: 437,24).

Приклад Н₃ - Синтез 2-[4-(4-індан-4-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (270мг, 0,643ммоль, 75,1%). МС: АРСІ: М+1: 420,3 (точна маса: 419,23).

Приклад Н₄ - Синтез 2-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону

Слідуючи такій самій методиці, як в прикладі Н12, з використанням як вихідних матеріалів 2-метансульфоніл-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону (300мг, 1,332ммоль, [патент США №6498163]) і 4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутан-1-олу (416мг, 1,465ммоль), отримували вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (300мг, 0,683ммоль, 51,3%). МС: АРСІ: М+1: 430,2 (точна маса: 429,22).

Приклад Н₅ - Синтез 6-фтор-4-метил-2-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-8Н-піридо[2,3-*c*]піримідин-7-ону

Слідуючи такій же методиці, як в прикладі Н12, з використанням як вихідних матеріалів 6-фтор-2-метансульфоніл-4-метил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону (300мг, 1,166ммоль, [патент США 6498163]) і 4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутан-1-олу (331мг, 1,166ммоль), отримували вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (323мг, 0,684ммоль, 58,7%). МС: АРСІ: М+1: 462,1 (точна маса: 461,22).

Приклад Н₆ - Синтез 2-[4-(6-ізопропілпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4-метил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону

Першу проміжну сполуку, 2-метансульфоніл-4-метил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он, отримували таким чином. Розчин 4-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону (24г, 0,1158ммоль, [патент США №6498163]) в суміші CH₂Cl₂ (1,9л) і метанолу (300мл) обробляли м-хлорпербензойною кислотою (103г, 60%, 0,345ммоль) порціями при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 24год., охолоджували до ~5°C і гасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Тверді частинки відфільтровували, промивали ретельно водою, а потім ефіром і сушили у вакуумі з отриманням першої сполуки у вигляді твердої речовини (10г, 0,042ммоль, 36%). МС: АРСІ: М+1: 240,0 (точна маса: 239,04).

Другу проміжну сполуку, 4-метил-2-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]-8Н-піридо[2,3-

d]піримідин-7-он, отримували таким чином. До розчину 4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутан-1-олу (27,3г, 0,1567моль), що охолоджується на льодяній бані, в сухому ТГФ (125мл) додавали по краплях розчин KOtBu (1М, 155мл, 0,155моль) в ТГФ протягом 15хв. Суміш потім перемішували при 0°C протягом 2год. До отриманої суміші додавали суспензію 2-метансульфоніл-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (15г, 0,0627моль) в ДМФА (225мл) при кімнатній температурі протягом 15хв. Оранжево-червону реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5год., охолоджували і гасили насиченим розчином NH_4Cl (150мл) і водою (2л). Суміш екстрагували етилацетатом ($2 \times 0,75\text{л}$) і органічний шар промивали насиченим розчином солі (300мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували через невеликий шар силікагелю, елюючи 5% метанолом в етилацетаті (750мл) і концентрували. Залишок потім розтирали в гексані, відфільтровували і сушили з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (16,5г, 0,0495моль 78%). МС: АРСІ: М+1: 334,0 (точна маса: 333,17).

Третю проміжну сполуку, 2-(4-гідроксибутоксид)-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, отримували таким чином. Суміш 4-метил-2-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (16,5г, 0,049моль) і РРТС (1,24г, 0,0049моль) в етанолі (250мл) і CH_2Cl_2 (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16год. з подальшим кип'ятінням із зворотним холодильником ($\sim 90^\circ\text{C}$) протягом 3год. Каламутну реакційну суміш упарювали у вакуумі і залишок розтирали в суміші гексан-етилацетат (150мл, 1:1) і сушили з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді жовтого порошку (12,5г, 0,049моль, 100%). МС: АРСІ: М+1: 250,0 (точна маса: 249,11).

Четверту проміжну сполуку, 4-(4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. Розчин IBX (26г, 0,092моль) в ДМСО (220мл), що перемішується, обробляли 2-(4-гідроксибутоксид)-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-оном (11г, 0,0467моль) порціями при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 30хв. і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 2год. Суміш охолоджували і обробляли насиченим NaHCO_3 (150мл) і екстрагували хлороформом ($4 \times 0,5\text{л}$). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі з льодом ($2 \times$), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок перемішували з ефіром, фільтрували, промивали ефіром і сушили з отриманням 6 г неочищеного продукту, вигляд якого показував, що це суміш. Залишок ефірного фільтрату також показував наявність деякої кількості продукту, але в основному це був вихідний матеріал. Залишок від фільтрату і неочищений продукт (11г) піддавали повторному окисленню так, як описано вище, з використанням свіжого IBX (15,5г, 0,055моль) в ДМСО (150мл), але перемішували при 30°C протягом 3год. Описана вище обробка дала четверту проміжну сполуку у вигляді не зовсім білого порошку (8,3г, 0,057моль,

66,8%). МС: АРСІ: М+1: 248,0 (точна маса: 247,10).

4-(4-Метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-ілокси)бутиральдегід (74,2мг, 0,3ммоль) і 1-(6-ізопропілпіридин-2-іл)піперазин (62,8мг, 0,306ммоль) змішували в метилехлориді і перемішували у флаконі понад сит протягом 10хв. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (89мг, 0,42ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили повільним додаванням води і потім суміш фільтрували. Залишок розподіляли між CH_2Cl_2 і водою і органічний шар концентрували. Очищення рідиною хроматографією (МРЛС), градієнт від 100% CH_2Cl_2 до 100% 10% MeOH в CH_2Cl_2 розчині) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді низькоплавкої твердої речовини (55мг, 0,126ммоль, 42%). МС: АРСІ: М+1: 437,3 (точна маса: 436,26).

Піримідини прикладів Н6-Н11 синтезували в комбінаторному бібліотечному форматі відновним амінуванням відповідних піперазинових вихідних матеріалів з 4-(4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-ілокси)бутиральдегідом, слідуючи методиці, описаній в прикладі Н7.

Приклад Н7 - Синтез 2-[4-(4-(6-етилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)бутоксид]-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді низькоплавкої твердої речовини (87мг, 0,206ммоль, 68,6%). МС: АРСІ: М+1: 423,3 (точна маса: 422,24).

Приклад Н8 - Синтез 2-[4-(4-індан-4-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білого порошку (66мг, 0,152ммоль, 50,74%). МС: АРСІ: М+1: 434,2 (точна маса: 433,25).

Приклад Н9 - Синтез 4-метил-2-[4-(4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл)бутоксид]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білого порошку (75мг, 0,167ммоль, 55,86%). МС: АРСІ: М+1: 448,3 (точна маса: 447,26).

Приклад Н10 - Синтез 2-[4-(4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл)бутоксид]-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді твердої речовини (61мг, 0,132ммоль, 44,06%). МС: АРСІ: М+1: 462,2 (точна маса: 461,22).

Приклад Н11 - Синтез 2-[4-(4-(7-метоксинафталін-1-іл)піперазин-1-іл)бутоксид]-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді твердої речовини (43мг, 0,09ммоль, 30,3%). МС: АРСІ: М+1: 474,3 (точна маса: 473,24).

Приклад Н12 - Синтез 4-метил-2-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону

2-Метансульфоніл-4-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (300мг, 1,245ммоль, [патент США №6498163]), 4-(4-нафталін-1-іл)піперазин-1-іл)бутан-1-ол (392мг, 1,379ммоль) і трет-бутоксид натрію (362мг, 3,76ммоль) змішували у флаконі. Діоксан (10мл) додавали і розчин перемішували

протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували і потім розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (MPLC, градієнт від 100% CH_2Cl_2 до 100% розчину (100:8:1) $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}:\text{NH}_4\text{OH}$) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (220мг, 0,485ммоль, 38%). МС: АРСІ: М+1: 444,2 (точна маса: 443,23).

Приклад Н13 - Синтез 2-{4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-4,8-диметил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону

Першу проміжну сполуку, 2-метансульфоніл-4,8-диметил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он, отримували таким чином. Розчин 4,8-диметил-2-метилтіо-8-гідропіридино[2,3-*d*]піримідин-7-ону (48,0г, 0,216ммоль) в суміші CH_2Cl_2 (2,8л) і метанолу (410мл) обробляли м-хлорпербензойною кислотою (100г, 57-86%) порціями при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 24 год., фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в хлороформі, промивали насиченим NaHCO_3 (2×300мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного продукту, який при очищенні колонковою хроматографією (EtOAc /гексан) дав першу проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (38г, ммоль, 0,150ммоль, 69%). МС: АРСІ: М+1: 254,0 (точна маса: 253,05).

Другу проміжну сполуку 4,8-диметил-2-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он, отримували таким чином. До розчину 4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутан-1-олу (82,3г, 0,472ммоль) в сухому ТГФ (450мл), охолодженого до 0°C, додавали по краплях розчин KOtBu (1Мб ТГФ, 473мл, 0,472ммоль) протягом 1 год. Суміш перемішували при 0°C протягом 1 год. і потім розчин 2-метансульфоніл-4,8-диметил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону (38г, 0,15ммоль) в ДМФА (475мл) додавали при кімнатній температурі протягом 15хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., охолоджували і гасили насиченим NH_4Cl (300мл), а потім водою (2л) і екстрагували EtOAc (3×1л). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (3×500мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (EtOAc /гексан, 70%-100%) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді масла (24,6г, 0,071ммоль, 47,2%). МС: АРСІ: М+1: 348,0 (точна маса: 347,18).

Третю проміжну сполуку, 2-(4-гідроксибутоксид)-4,8-диметил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он, отримували таким чином. Суміш 4,8-диметил-2-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону (24г, 0,069ммоль) і PPTS (1,9г, 0,0075ммоль) в етанолі (200мл) нагрівали до ~65°C протягом ночі. Суміш упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (500мл), промивали водою (3×100мл), розчином NaHCO_3 (2×100мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували і упарювали у вакуумі. Отриманий залишок перемішували в ефірі, відфільтровували, промивали ефіром і сушили з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді не зовсім

білої твердої речовини (9,5г, 0,361ммоль, 52,5%). МС: АРСІ: М+1: 264,0 (точна маса: 263,13).

Четверту проміжну сполуку, 4-(4,8-диметил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. Розчин 2-(4-гідроксибутоксид)-4,8-диметил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону (9,26г, 0,0351ммоль), що перемішується, в ДМСО (180мл) обробляли IBX (19,7г, 0,070ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Суміш охолоджували до 0°C, обробляли насиченим NaHCO_3 (400мл) і екстрагували CH_2Cl_2 (4×200мл). Об'єднаний органічний шар промивали 15% NaHCO_3 , насиченим розчином солі з льодом (2×100мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Отриманий залишок перемішували з ефіром, фільтрували, промивали ефіром і сушили з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді кремово-білої твердої речовини (6,9г, 0,026ммоль, 75,2%). МС: АРСІ: М+1: 262,0 (точна маса: 261,11).

4-(4,8-Диметил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-2-ілокси)бутиральдегід (78,4мг, 0,30ммоль) і 1-(7-фторнафталін-1-іл)піперазинтрифтороцтову кислоту (105мг, 0,306ммоль) змішували в метиленхлориді і додавали триетиламін (63мг, 0,63ммоль). Суміш перемішували у флаконі понад сит протягом 10хв. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (89мг, 0,420ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш повільно гасили водою і отриману суміш фільтрували. Залишок розподіляли між CH_2Cl_2 і водою. Органічний шар промивали водою і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (MPLC, градієнт від 100% CH_2Cl_2 до 100% 10% MeOH в CH_2Cl_2 розчині) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (89мг, 0,187ммоль, 62,4%). МС: АРСІ: М+1: 476,2 (точна маса: 475,24).

Приклад Н14 - Синтез 2-{4-[4-(7-метоксинафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-258 4,8-диметил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку отримували так, як описано вище, використовуючи 1-(7-метоксинафталін-1-іл)піперазин, з отриманням блідо-жовтої піни (91мг, 0,186ммоль, 62,2%). МС: АРСІ: М+1: 488,2 (точна маса: 487,26).

ПРИКЛАД І1 - Синтез 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-3,4-дигідродінафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, (4-аміно-6-хлорпіридин-3-іл)метанол, отримували таким чином. До суспензії LiAlH_4 (2,20г, 58ммоль) в ТГФ (100мл) додавали розчин етилового ефіру 4-аміно-6-хлорнікотинової кислоти (8,0г, 36,2ммоль) через канюлю. Через 90 хвилин повільно додавали H_2O (2,2мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин. Додавали 3М NaOH (2,2мл), а потім H_2O (6,6мл) і суміш перемішували протягом 1 години. Осад відфільтровували. Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (6,39г, 69%). МС: АРСІ: М+1: 159,1 (точна маса: 158,03).

Другу проміжну сполуку, етиловий ефір 3-(4-аміно-6-хлорпіридин-3-іл)акрилової кислоти, отримували таким чином. До суспензії (4-аміно-6-хлорпіридин-3-іл)метанолу (6,39г, 40,29ммоль) в CH_2Cl_2 додавали манганат барію (17,55г, 68,49ммоль), а потім (карбетоксиметил)трифенілфосфоран (19,71г, 52,37ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 5 годин і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали CH_2Cl_2 і фільтрат концентрували. Додавали Et_2O і суміш перемішували протягом 14 годин. Осад (Ph_3PO) відфільтровували і фільтрат концентрували. Очищення рідинною хроматографією (30-50% EtOAc /гексани) дало другу проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (5,85г, 64%). МС: АРСІ: М+1: 227,2 (точна маса: 226,05).

Третю проміжну сполуку, етиловий ефір 3-(4-аміно-6-хлорпіридин-3-іл)пропіонової кислоти, отримували таким чином. Етиловий ефір 3-(4-аміно-6-хлорпіридин-3-іл)акрилової кислоти (2,51г, 11,0ммоль) гідрували з використанням 5% Pd/BaSO_4 в ТГФ (100мл) протягом 28 годин. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з отриманням жовтого масла. Очищення рідинною хроматографією (20-40% EtOAc /гексани) дало третю проміжну сполуку у вигляді безбарвного масла (1,191г, 48%). МС: АРСІ: М+1: 229,0 (точна маса: 228,05).

Четверту проміжну сполуку, 7-хлор-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину етилового ефіру 3-(4-аміно-6-хлорпіридин-3-іл)пропіонової кислоти (1,034г, 4,53ммоль) в етанолі додавали DBU. Реакційну суміш нагрівали до 70°C і перемішували протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (20-50% EtOAc /гексани) дало четверту проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,794г, 96%). МС: АРСІ: М+1: 183,0 (точна маса: 182,02).

П'яту проміжну сполуку, 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 7-хлор-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (0,908г, 4,97ммоль) в DME (20мл) додавали 5-хлорпент-1-енілборонову кислоту (1,475г, 9,94ммоль), а потім $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,144г, 0,124ммоль) і 2М Na_2CO_3 (1,053г в 5,0мл H_2O). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі (0-40% EtOAc /гексани) дало п'яту проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,763г, 61%). МС: АРСІ: М+1: 253,1 (точна маса: 252,10).

Шосту проміжну сполуку, 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 7-(5-хлорпент-1-еніл)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (0,72г, 2,87ммоль) в CH_3CN (10мл) додавали 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазин (0,994г, 4,30ммоль), а потім K_2CO_3 (0,793г, 5,74ммоль) і KI (0,095г,

0,574ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і H_2O . Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням масла. Очищення хроматографією на силікагелі (10-40% MeOH/EtOAc) дало шосту проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,903г, 72%). МС: АРСІ: М+1: 445,1 (точна маса: 444,15).

7-{5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он (0,417г, 0,937ммоль) гідрували з використанням Ra-Ni (0,25г) в ТГФ протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з отриманням білої твердої речовини. Додавали EtOAc і продукт випадав в осад. Осад відфільтровували і сушили з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,391г, 93%). МС: АРСІ: М+1: 447,2 (точна маса: 446,16).

Приклад 12 - Синтез 7-{4-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, етиловий ефір 3-(4,6-діамінопіридин-3-іл)акрилової кислоти, отримували таким чином. Суміш (карбетоксиметил)трифенілфосфорану (436г, 1,25моль) і 4,6-діамінопіридин-3-карбальдегіду (131,8г, 0,96моль) в 1,4-діоксані (2,0л) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2,0год. Суміш охолоджували і фільтрували через силікагель (800г), елюючи сумішшю 0-10% MeOH/EtOAc . Фільтрат концентрували і залишок (~580г) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Другу проміжну сполуку, 7-аміно-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Залишок, отриманий від описаної вище процедури, кип'ятили із зворотним холодильником в концентрованій HCl (1,5л) протягом 1,5год. Суміш охолоджували і розбавляли водою (2,5л). При 35-40°C суміш промивали EtOAc (3×). Водний шар підлужували 50% NaOH до $\text{pH} > 10$ при охолодженні на холодній водяній бані. Отриману тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою, метанолом і сушили в печі з отриманням другої проміжної сполуки (106г, 68% за дві стадії) у вигляді не зовсім білих кристалів.

Третю проміжну сполуку, 7-фтор-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До перемішуваної суміші HF -піридину (660г) і 7-аміно-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (58г, 0,36моль) в пластмасовому бутлі додавали NaNO_2 (39,7г, 0,57моль) малими порціями протягом 30-40хв. при охолодженні на холодній (~10°C) водяній бані для підтримки внутрішньої температури близько кімнатної температури. По закінченні додавання суміш ще перемішували при кімнатній температурі протягом 20хв., перш ніж її виливали у воду (2,6л) і перемішували протягом 3,0год. Отриману тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою (2×), сумішшю EtOAc -гептан (1:1, 2×), і сушили в печі з отриманням третьої проміжної сполуки (48,6г, 82%) у вигляді білої твердої речовини.

Четверту проміжну сполуку, 7-(4-бензилоксибутоксид)-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Готували розчин 4-бензилоксибутан-1-олу (35,98г, 199,6ммоль) і трет-бутоксиду калію (21г, 188ммоль) в ТГФ (60мл) і перемішували його при кімнатній температурі протягом 20хв. Готували суспензію 7-фтор-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (8,1г, 49ммоль) в ТГФ (100мл) і розчин спирту додавали до отриманого розчину через канюлю. Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом ночі. МС показував в основному продукт. Тому реакційну суміш гасили насиченим NH_4Cl і водою. Розчин доводили до рН 8 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі і концентрували з отриманням шовковистої твердої речовини. Додавали EtOAc і суміш фільтрували з отриманням бежевої твердої речовини. ЯМР показував, що це був продукт і його перекристалізовували з ацетонітрилу з отриманням чистого продукту (9,70г). Фільтрат концентрували і фільтрували з отриманням додаткового осаду (0,788г). Фільтрат концентрували і очищали хроматографією (0-70% EtOAc /гексани) з отриманням додаткового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (2,716г). (Сумарний продукт: 13,21г, 82%). МС: АРСІ: М+1: 325,2 (точна маса: 324,15).

П'яту проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 7-(4-бензилоксибутоксид)-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (7,92г, 24,4ммоль) в суміші MeOH /ТГФ (100мл) додавали 20% Pd/C (1,5г) і суміш гідрували протягом 59год. Реакційну суміш фільтрували, концентрували і очищали рідинною хроматографією (0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з отриманням п'ятої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (4,11г, 17,4ммоль, 71%). МС: АРСІ: М+1: 237,1 (точна маса: 236,12).

Шосту проміжну сполуку, 4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-[1,6]нафтиридин-7-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До суспензії 7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (2,0г, 8,5ммоль) в дихлоретані (20мл) додавали IBX (7г, 25ммоль). Отриману суміш нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували і потім фільтрували. Осад від фільтрування промивали CH_2CH_2 , доти, поки не видаляли продукт. Фільтрат концентрували з отриманням жовтої твердої речовини (1,88г, використовували неочищеним в наступній реакції). МС: АРСІ: М+1: 235,1 (точна маса: 234,10).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1, використовуючи 1-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,33г; 56%). МС: АРСІ: М+1: 435,2 (точна маса: 434,27).

Приклад ІЗ - Синтез 7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1, використовуючи 1-нафталін-1-ілпіперазин, з отриманням вказаної

в заголовку сполуки (0,480г, 87%). МС: АРСІ: М+1: 431,2 (точна маса: 430,24).

Приклад І4 - Синтез 7-[4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1, використовуючи 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,48г; 81%). МС: АРСІ: М+1: 449,1 (точна маса: 448,14).

Приклад І5 - Синтез 7-[4-(4-індан-4-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1, використовуючи 1-індан-4-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,36г; 66%). МС: АРСІ: М+1: 421,2 (точна маса: 420,25).

Приклад І6 Синтез 7-[4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1, використовуючи 1-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,31г; 68%). МС: АРСІ: М+1: 449,3 (точна маса: 448,23).

Приклад І7 - Синтез 8-бром-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 8-бром-7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (1,1г, 4,7ммоль) в ДМФА (10мл) додавали NBS (0,91г, 5,1ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5год. Реакційна суміш набувала більш глибокого жовтого кольору. Додавали H_2O і суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали H_2O , і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували. Очищення хроматографією на SiO_2 (0-7% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало першу проміжну сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,16г, 3,69ммоль, 79%). МС: АРСІ: М+1: 315,0 (точна маса: 314,03).

Другу проміжну сполуку, 4-(8-бром-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-[1,6]нафтиридин-7-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином.

До суспензії 8-бром-7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (1,1г, 3,5ммоль) в дихлоретані (20мл) додавали IBX (3г, 10ммоль). Отриману суміш нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували і потім фільтрували. Осад від фільтрування промивали CH_2CH_2 доти, поки не видаляли продукт. Фільтрат концентрували з отриманням жовтого масла. Очищення хроматографією на SiO_2 (0-7% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало другу проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (1,01г). МС: АРСІ: М+1: 313,1 (точна маса: 312,01).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1, використовуючи 1-нафталін-1-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,62г; 76%). МС: АРСІ: М+1: 509,4 (точна маса: 508,15).

Приклад 18 - Синтез 8-бром-7-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1, використовуючи 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,43г; 51%). МС: АРСІ: М+1: 527,0 (точна маса: 526,05).

Приклад 19 - Синтез 8-хлор-7-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 8-хлор-7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (2,0г, 8,46ммоль) в ДМФА (23мл) додавали NCS (1,2г, 9,3ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а реакції не було. Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом ночі, і вона перетворилася з безбарвного розчину в темно-коричневий розчин. Реакційну суміш охолоджували і потім додавали воду. Суміш екстрагували EtOAc (3×). Органічний шар промивали H₂O і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням коричневого масла. Очищення хроматографією на SiO₂ (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) дало першу проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (1,10г, 48%). МС: АРСІ: М+1: 271,0 (точна маса: 270,08).

Другу проміжну сполуку, 4-(8-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-[1,6]нафтиридин-7-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До розчину 8-хлор-7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (1,05г, 3,88ммоль) в DCE (25мл) додавали IBX (3,0г, 12ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 4,5год. Реакційну суміш охолоджували і фільтрували. Осад від фільтрування промивали CH₂Cl₂ доти, поки не вимивали весь продукт. Фільтрат концентрували з отриманням жовтого масла, яким затвердівало на насосі. Очищення хроматографією на SiO₂ (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) дало суміш плям. Другу проміжну сполуку отримували з низьким виходом (0,128г, 12%). МС: АРСІ: М+1: 269,0 (точна маса: 268,06).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1, використовуючи 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 483,1 (точна маса: 482,10).

Приклад 110 - Синтез 8-хлор-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1, використовуючи 1-нафталін-1-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,041г; 38%). МС: АРСІ: М+1: 465,2 (точна маса: 464,20).

Приклад 111 - Синтез метилового ефіру 7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-[1,6]нафтиридин-8-карбонової кислоти

Першу проміжну сполуку, 8-бром-7-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином.

До розчину 8-бром-7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (1,24г, 3,93ммоль) в сухому CH₂Cl₂ додавали дигідропіран (0,49г, 5,9ммоль), а потім п-толуолсульфонат піридинію (0,099г, 0,39ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Реакційну суміш розподіляли між ефіром і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок затверджували в холодильнику з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,57г). МС: АРСІ: М+1: 399,1 (точна маса: 398,08).

Другу проміжну сполуку, метиловий ефір 7-(4-гідроксибутокс)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-[1,6]нафтиридин-8-карбонової кислоти, отримували таким чином. У 300мл реакційну посудину високого тиску завантажували 8-бром-7-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он (0,70г, 1,75ммоль), DPPF (0,149г, 0,175ммоль, 0,1екв.), Et₃N (0,29мл, 2,10ммоль, 1,2екв.) і MeOH (100мл). Посудину продували CO і завантажували ним до 400 фунтів на кв. дюйм. Реакційну суміш нагрівали і перемішували при 100°C протягом 60 годин. Суміш фільтрували і концентрували з отриманням рожевої твердої речовини. Очищення хроматографією на SiO₂ (0-20% MeOH/CH₂Cl₂) дало другу проміжну сполуку у вигляді твердої речовини (0,381г, 74%). МС: АРСІ: М+1: 295,1 (точна маса: 294,12).

Третю проміжну сполуку, метиловий ефір 2-оксо-7-(4-оксобутокс)-1,2,3,4-тетрагідро-[1,6]нафтиридин-8-карбонової кислоти, отримували таким чином. До суспензії метилового ефіру 7-(4-гідроксибутокс)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-[1,6]нафтиридин-8-карбонової кислоти (0,340г, 1,15ммоль) в дихлоретані (6мл) додавали IBX (1,0г, 3ммоль). Отриману суміш нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували і перемішували і потім фільтрували. Осад від фільтрування промивали CH₂Cl₂ доти, поки не видаляли продукт. Фільтрат концентрували з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,327г, 97%). МС: АРСІ: М+1: 293,0 (точна маса: 292,11).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1, використовуючи 1-нафталін-1-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,219 г; 40%). МС: АРСІ: М+1: 489,1 (точна маса: 488,24).

Приклад 112 - Синтез 8-метил-7-[4-(4-нафталін-1-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутокс)-8-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 8-бром-7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (0,1г, 0,3ммоль) в DME (5мл) додавали метилборонову кислоту (28мг, 0,48ммоль), а потім Pd(PPh₃)₄ (9мг, 2,5мол.%) і 2M Na₂CO₃. Реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 2 діб. Реакційну суміш охолоджували і екстрагували EtOAc (3×), сушили над MgSO₄ і концентрували. Очищення хроматографією на SiO₂ (0-20% MeOH/CH₂Cl₂)

дало першу проміжну сполуку (0,036г, 23%). МС: АРСІ: М+1: 251,1 (точна маса: 250,13).

Другу проміжну сполуку, 4-(8-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-[1,6]нафтиридин-7-ілокси)бутиральдегід, отримували наступним чином. До суспензії 7-(4-гідроксибутоксид)-8-метил-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (60мг, 18,02ммоль) в дихлоретані (6мл) додавали IBX (15г, 54ммоль). Суміш нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували і перемішували і потім фільтрували. Осад від фільтрування промивали CH_2Cl_2 доти, поки не видаляли продукт. Фільтрат концентрували з отриманням червоного масла. Очищення хроматографією на SiO_2 (0-7% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) дало другу проміжну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (50мг, 84%). МС: АРСІ: М+1: 249,1 (точна маса: 248,12).

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1, використовуючи 1-нафталін-1-іліпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 445,3 (точна маса: 444,25).

Приклад і13 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксид)-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Бутан-1,4-діол (8,24г, 8,12мл, 91,3ммоль) додавали до твердого КОТbи (6г, 55ммоль). Дуже в'язку суміш перемішували протягом 15хв. перед додаванням 7-фтор-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (3г, 18ммоль). Потім додавали NMP (60мл) і реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували і вливали в крижану воду. Осад не утворювався, тому суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення хроматографією на SiO_2 (0-50% EtOAc/Hex) дало першу проміжну сполуку (2,36г, 55%). МС: АРСІ: М+1: 235,0 (точна маса: 234,10).

Другу проміжну сполуку, 4-(2-оксо-1,2-дигідро-[1,6]нафтиридин-7-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До суспензії 7-(4-гідроксибутоксид)-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (2,33г, 9,95ммоль) в дихлоретані (30мл) додавали IBX (8г, 30ммоль). Суміш нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували і перемішували і потім фільтрували. Осад від фільтрування промивали CH_2Cl_2 доти, поки не видаляли продукт. Фільтрат концентрували з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (2,45г). МС: АРСІ: М+1: 233,1 (точна маса: 232,08).

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1, використовуючи 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 447,1 (точна маса: 446,13).

Приклад і14 - Синтез 7-{4-[4-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1, використовуючи 1-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)піперазин,

з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,37г, 66%). МС: АРСІ: М+1: 433,3 (точна маса: 432,25).

Приклад і15 - Синтез 7-{4-(4-індан-4-іліпіперазин-1-іл)бутоксид}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1, використовуючи 1-індан-4-іліпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,206г, 57%). МС: АРСІ: М+1: 419,2 (точна маса: 418,24).

Приклад і16 - Синтез 7-{4-(4-нафталін-1-іліпіперазин-1-іл)бутоксид}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1, використовуючи 1-нафталін-1-іліпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,18г, 56%). МС: АРСІ: М+1: 429,2 (точна маса: 428,22).

Приклад і17 - Синтез 7-{4-[4-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1, використовуючи 1-(7-фторнафталін-1-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,31г, 65%). МС: АРСІ: М+1: 447,3 (точна маса: 446,21).

Приклад і18 - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутиламіно}-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

До суміші 4-(4-нафталін-1-іліпіперазин-1-іл)бутиламіну (1,00г, 3,31ммоль) і 7-фтор-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (517мг, 3,15ммоль) в кислотах (6мл) додавали Et_3N (0,7мл, 4,8ммоль). Суміш нагрівали при 140°C протягом 2 діб. Реакційну суміш розподіляли між CH_2Cl_2 і водою. Розчинність сполуки в CH_2Cl_2 була поганою, тому додавали деяку кількість MeOH . Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (6-8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з 1% NH_4OH) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини (252мг, 0,565ммоль, 18%). МС: АРСІ: М+1: 446,1 (точна маса: 445,14).

Приклад і19 - Синтез 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-4,4-диметил-1,4-дигідропіrido[4,3-*d*][1,3]оксазин-2-ону

Першу проміжну сполуку, етиловий ефір 4-аміно-6-хлорнікотинової кислоти, отримували таким чином. До розчину етилового ефіру 4,6-дихлорнікотинової кислоти (15,0г, 68,2ммоль) в ТГФ додавали рідкий NH_3 . Посудину високого тиску запаювали і нагрівали при 65°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і розподіляли між EtOAc і водою. Водний шар екстрагували EtOAc . Об'єднаний органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням твердої речовини. Перекристалізація з $\text{EtOAc}/\text{гексани}$ дала не зовсім білу тверду речовину (1г), яка не була продуктом. Фільтрат концентрували, абсорбували на SiO_2 і очищали рідинною хроматографією (20-25% $\text{EtOAc}/\text{гексани}$) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді білої кристалічної твердої речовини (10,20г,

50,8ммоль, 75%). Структура була підтверджена ЯМР і мас-спектрометрією. МС: АРСІ: М+1: 201,0 (точна маса: 200,04).

Другу проміжну сполуку, 2-(4-аміно-6-хлорпіридин-3-іл)пропан-2-ол, отримували таким чином. Розчин етилового ефіру 4-аміно-6-хлорнікотинової кислоти (2,50г, 12,5ммоль) в Et₂O (20мл) і ТГФ (10мл) додавали через канюлю до розчину MeMgBr (3М в Et₂O, 20мл, 60ммоль) в Et₂O (10мл), охолодженого до 0°C. Реакційній суміші давали зігрітися до кімнатної температури і перемішуватися протягом ночі. На дні колби утворювався густий зелений осад. Реакційну суміш гасили повільним додаванням води і 1н. НСІ. Осад розчинявся і зелений колір зникав. Суміш екстрагували Et₂O. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,13г, 11,41ммоль, 91%). Структура була підтверджена ЯМР і мас-спектрометрією. МС: АРСІ: М+1: 187,0 (точна маса: 186,06).

Третю проміжну сполуку, 7-хлор-4,4-диметил-1,4-дигідропіrido[4,3-d][1,3]оксазин-2-он, отримували таким чином. До розчину 2-(4-аміно-6-хлорпіридин-3-іл)пропан-2-олу (500мг, 2,68ммоль) в толуолі (2мл) і ТГФ (4мл) додавали триетиламін (0,82мл, 5,90ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали 20% розчин фосгену в толуолі (1,5мл, 3,21ммоль). Реакційній суміші давали зігрітися до кімнатної температури і перемішуватися протягом 4год. Додавали MeOH, щоб погасити надмірний фосген. Додавали розбавлений водний NaHCO₃ і суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (30-35% EtOAc/гексани) дало третю проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,43г, 2,02ммоль, 75%). Структура була підтверджена ЯМР і мас-спектрометрією. МС: АРСІ: М+1: 213,0 (точна маса: 212,04).

Четверту проміжну сполуку, 7-(5-хлорпент-1-еніл)-4,4-диметил-1,4-дигідропіrido[4,3-d][1,3]оксазин-2-он, отримували таким чином. До розчину 7-хлор-4,4-диметил-1,4-дигідропіrido[4,3-d][1,3]оксазин-2-ону (444мг, 2,09ммоль) в диметоксетані (10мл) додавали Pd(PPh₃)₄ (72мг, 0,063ммоль, 3 мол.%). Додавали через піпетку 5-хлор-1-пентенілборонову кислоту (700мг, 4,72ммоль) у вигляді завеси в DME (2мл), а потім 2М Na₂CO₃ (465мг в 2,2мл H₂O, 4,39ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і додавали ТГФ. Суміш піддавали ультразвуковій обробці протягом 2хв. і отриману суспензію фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували і очищали рідинною хроматографією (50-60% EtOAc/гексани) з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (440мг, 1,57ммоль, 75%). Структура була підтверджена ЯМР і мас-спектрометрією. МС: АРСІ: М+1: 281,0 (точна маса: 280,10).

П'яту проміжну сполуку, 7-{5-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-4,4-

диметил-1,4-дигідропіrido[4,3-d][1,3]оксазин-2-он, отримували таким чином. До суміші 7-(5-хлорпент-1-еніл)-4,4-диметил-1,4-дигідропіrido[4,3-d][1,3]оксазин-2-ону (435мг, 1,55ммоль) в CH₃CN додавали розчин 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазину (620мг, 2,68ммоль) в CH₃CN (5мл) через канюлю. Додавали K₂CO₃ (428мг, 3,1ммоль) і KI (52мг, 0,31ммоль) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 40год. Суміш фільтрували і промивали CH₃CN. Фільтрат концентрували і розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (5% MeOH/CH₂Cl₂ з 0,5% NH₄OH) дало четверту проміжну сполуку у вигляді рожево-білої піни (558мг, 1,17ммоль, 76%). МС: АРСІ: М+1: 475,1 (точна маса: 474,16).

7-{5-[4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл]пент-1-еніл}-4,4-диметил-1,4-дигідропіrido[4,3-d][1,3]оксазин-2-он (452мг, 0,95ммоль) гідрували з використанням Ra-Ni в суміші EtOH/ТГФ. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (5% MeOH/CH₂Cl₂ з 0,5% NH₄OH) дало білу піну (385мг, 85% чистота). Піну розчиняли в мінімальній кількості EtOAc і при стоянні утворювався білий осад. Осад відфільтровували і промивали Et₂O з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (200мг, 0,42ммоль, 44%). МС: АРСІ: М+1: 477,1 (точна маса: 476,17)

Приклади групи 3

Приклад А1' - Синтез 7-{4-[4-(2-оксо-2,3-дигідробензоксазол-7-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-хлор-[1,8]нафтиридин, отримували таким чином. До розчину бензилового спирту (5,0мл, 48,0ммоль) в ТГФ (50мл), охолодженого до 0°C, додавали KO^tBu (1Мб ТГФ, 46мл, 46,0ммоль). Розчин перемішували при 0°C протягом 20хв. і потім додавали через канюлю до суспензії 2,7-дихлор-[1,8]нафтиридину (10,0г, 50,2ммоль, [J. Org. Chem. 1981, 46, 833]) в ДМФА (50мл) і ТГФ (50мл), охолодженої до 0°C. Оранжеву суспензію перемішували при 0°C протягом 15хв. і при кімнатній температурі протягом 30хв. Реакційну суміш гасили насиченим NH₄Cl і H₂O. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар фільтрували через целіт для видалення оранжевого глиноподібного осаду. Органічний шар промивали H₂O і насиченим розчином солі і концентрували з отриманням оранжевої твердої речовини. Тверду речовину абсорбували на SiO₂ і очищали рідинною хроматографією (2% EtOAc/48% гексани/50% CH₂Cl₂) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (6,37г, 23,5ммоль, 51%). МС: АРСІ: М+1: 271,0 (точна маса: 270,06).

Другу проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-(4-бензилоксибутоксй)-[1,8]нафтиридин, отримували таким чином. До розчину 4-бензилокси-1-бутанолу (4,9мл, 28,2ммоль, 1,2екв.) в ТГФ (20мл), охолодженого до 0°C, додавали KO^tBu (1Мб ТГФ, 27мл, 27ммоль, 1,15екв.). Розчин перемішували при 0°C протягом 20хв. і потім дода-

вали через канюлю до суспензії 2-бензилокси-7-хлор-[1,8]нафтиридину (6,35г, 23,5ммоль) в ТГФ (70мл), охолодженої до 0°C. Реакційна суміш ставала гомогенною. Після 30хв. знаходження суміші при 0°C додавали насичений NH_4Cl і H_2O для гасіння реакційної суміші. Суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , H_2O і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищений продукт абсорбували на SiO_2 і очищали рідинною хроматографією (10-15% EtOAc /гексани) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді жовтого масла (4,64г, 11,19ммоль, 48%). МС: АРСІ: М+1: 415,2 (точна маса: 414,19).

Третю проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 2-бензилокси-7-(4-бензилоксибутоксид)-[1,8]нафтиридину (4,64г, 11,19ммоль) в MeOH (100мл) додавали 20% Pd/C (1,5г) і суміш гідрували протягом 22год. Реакційну суміш фільтрували, концентрували і очищали рідинною хроматографією (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,44г, 10,33ммоль, 92%). МС: АРСІ: М+1: 237,1 (точна маса: 236,12).

7-(4-Гідроксибутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он також отримували гідруванням 7-(4-гідроксибутоксид)-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (проміжна сполука в прикладі В1).

Четверту проміжну сполуку, 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід отримували окисленням третьої проміжної сполуки, використовуючи реакцію окислення по Дессу-Мартину або реакцію окислення по Сверну наступним чином.

Окислення по Дессу-Мартіну: до каламутного розчину періодинану Десса-Мартіна (2,80г, 6,60ммоль, 1,5екв.) в CH_2Cl_2 (13мл) додавали розчин 7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (1,04г, 4,40ммоль) в CH_2Cl_2 (25мл) через канюлю. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5год. і зберігали в холодильнику протягом ночі. Додавали суміш 1:1 насиченого $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ і насиченого NaHCO_3 (50мл) і потім Et_2O . Суміш перемішували протягом 10хв. і потім екстрагували сумішшю $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ (2:1). Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді блідо-жовтого масла (1,06г, використовували неочищеним в наступній реакції). МС: АРСІ: М+1: 235,1 (точна маса: 234,10).

Окислення за Сверном: розчин оксалілхлориду (9,97мл, 112ммоль) в CH_2Cl_2 охолоджували до -70°C і обережно додавали DMCO (15,6мл, 220ммоль). Розчин перемішували при 60°C протягом 10хв. і потім додавали по краплях розчин 7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (23г, 97,5ммоль) в DMCO (70мл) при -50~-60°C. Реакційну суміш перемішували при -60°C протягом 20хв. і потім додавали по краплях триетиламін (72мл, 0,513ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і

перемішували протягом 30хв. Суміш вливали в крижану воду і органічну фазу відділяли. Водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 , об'єднували з органічною фазою, промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного продукту. Очищення колонковою хроматографією (гексан:етилацетат 2:1) з подальшою перекристалізацією дало четверту проміжну сполуку (12,7г, 54,3ммоль, 56%).

До розчину 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (300мг, 1,28ммоль) в DCE (6мл) додавали 7-піперазин-1-іл-3Н-бензоксазол-2-он (309мг, 1,41ммоль, приготований у відповідності з [EP 0189612 і/або EP 0138280; Drugs the Future, 2001, 26, 128]). Піперазин не розчинявся, тому додавали ДМФА (1мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10хв. і додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (380 мг, 1,79ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2год. при кімнатній температурі. Додавали насичений NaHCO_3 і суміш екстрагували EtOAc (разом з невеликою кількістю MeOH). Органічний шар промивали H_2O і насиченим розчином солі і концентрували з отриманням ясно-коричневої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, абсорбували на SiO_2 і очищали рідинною хроматографією (AnaLogix, RS-40, 0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з отриманням білої твердої речовини. Додавали Et_2O і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили з отриманням продукту у вигляді білої твердої речовини (360мг, 0,823ммоль, 64%). МС: АРСІ: М+1: 438,2 (точна маса: 437,21).

Варіант даної методики використовували для отримання інших сполук, як описано в прикладах, представлених нижче, де на кінцевій стадії синтезу 7-піперазин-1-іл-3Н-бензоксазол-2-он замінювали іншими сполуками.

Приклад А2' - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. Розчин біс(добензиліденацетон)паладію(0) (4,92г, 0,16ммоль) і толуолу (2500мл) дегазували азотом протягом 15 хвилин. (Примітка: Дегазування продовжували під час кожного додавання. Час між додаваннями становив 15 хвилин.) Потім додавали три-о-толілфосфін (4,92г, 0,16ммоль), потім трет-бутоксид натрію (53,8г, 0,56ммоль), потім Вос-піперазин (86,8г, 0,47ммоль), потім розчин 7-бром-2,3-дигідробензофурану (79,6г, 0,40ммоль, приготований у відповідності з [Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2219]) в толуолі (100мл). Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 16год. Згідно ТШХ весь початковий матеріал був витрачений. Охолоджену реакційну суміш фільтрували через подушку целіту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок розтирали в етилацетаті в гептані (50%). Нерозчинний матеріал відфільтровували і отриманий фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією, використовуючи етилацетат в гептані (50%), з отриманням 46,4г

(вихід 38%) першої проміжної сполуки у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини.

Другу проміжну сполуку, дигідрохлорид 1-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазину, отримували таким чином. Розчин трет-бутилового ефіру 4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (42,3г, 0,139моль) в етилацетаті (420мл) охолоджували на льодяній бані до 0°C. Додавали по краплях HCl в етилацетаті (3М, 1,05моль, 350мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год., при температурі навколишнього середовища протягом 6год., при 50°C протягом 2год., при температурі навколишнього середовища протягом 16год. і при 50°C протягом 2год. Отриману суспензію охолоджували і отриману тверду речовину збирали і промивали етилацетатом, потім сушили у вакуумній печі при 70°C з отриманням 32,76г (79% вихід у вигляді ди-HCl солі) другої проміжної сполуки у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини. Т. пл.: розкладання при 200°C.

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи дигідрохлорид 1-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазину, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 423,2 (точна маса: 422,23).

Приклад А3' - Синтез 7-[4-[4-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іламін, отримували таким чином. До суміші 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-карбонової кислоти (Maybridge, 6,15г, 32,0ммоль) в сухому трет-бутанолі (100мл) додавали Et₃N (8,9мл, 64,0ммоль) і суміш ставала гомогенною. Додавали DPPA (8,3мл, 38,4ммоль) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і розбавляли EtOAc. Органіку промивали водою (2х) і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Очищення хроматографією на SiO₂ (AnaLogix RS-120, 2-25% EtOAc/Hex) дало трет-бутиловий ефір (2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)карбамінової кислоти у вигляді прозорого масла (6,33г, 24,0ммоль, 75%).

До розчину трет-бутилового ефіру (2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)карбамінової кислоти (6,33г, 24,0ммоль) в CH₂Cl₂ (30мл) додавали ТФО (25мл). Реакційну суміш барботували протягом приблизно 5 хвилин і перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш концентрували. Неочищений матеріал розподіляли між EtOAc і водним NaHCO₃. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді ясно-коричневої рідини (3,83г, 23,5ммоль, 97%). МС: АРСІ: М+1: 164,1 (точна маса: 163,10).

Другу проміжну сполуку, 1-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин, отримували таким чином. Суміш 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іламіну (3,83г, 23,5ммоль), гідрохлориду біс(2-хлоретил)аміну (4,61г,

25,8ммоль), NaI (1,76г, 11,7ммоль) і гексилового спирту (3мл) в хлорбензолі (60мл) нагрівали при 140°C протягом ночі. Суміш концентрували і залишок перемішували 2 рази зі сумішшю 50% Et₂O/гексани. Розчинник де канту вали, залишаючи в колбі ясно-коричневу тверду речовину. Залишок розчиняли в MeOH/CH₂Cl₂ і абсорбували на SiO₂. Очищення хроматографією на SiO₂ (8% MeOH/CH₂Cl₂ з 1% NH₄OH) дало другу проміжну сполуку у вигляді ясно-коричневого масла, яке частково затвердівало на насосі (5,05г, 21,7ммоль, 93%). Отриману тверду речовину розтирали в ефірі з отриманням не зовсім білої твердої речовини, яку відфільтровували, промивали ефіром і сушили. МС: АРСІ: М+1: 233,2 (точна маса: 232,16).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 451,2 (точна маса: 450,26).

Приклад А4' - Синтез 7-[4-(4-хроман-8-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8] нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-хроман-8-ілпіперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. Реакційну суміш готували в двох завантаженнях за наступною системою. Суспензію Pd₂(dba)₃ (0,48г, 0,53ммоль) в толуолі (500мл) продували і дегазували, використовуючи N₂ (безпосередньо в розчин). У суспензію завантажували гас-BINAP (0,99г, 1,6ммоль), трет-бутоксид натрію (28,4г, 0,30ммоль), Вос-піперазин (46г, 0,247моль) і на решті 8-бромхроман (45г, 0,21моль, приготований у відповідності з [Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2219]), після чого лінію продування від'єднували і реакцію продовжували в атмосфері N₂. Реакційну суміш нагрівали до 80-85°C протягом ~16год. (під контролем ТШХ, 9:1 гептан:EtOAc, УФ, I₂). Після охолодження два завантаження фільтрували через целіт, об'єднували і випарювали розчинник. Хроматографія (3:1 гептан:EtOAc) і розтирання отриманої твердої речовини дали 98,6г (74%) першої проміжної сполуки в двох зборах.

Другу проміжну сполуку, дигідрохлорид 1-хроман-8-ілпіперазину, отримували таким чином. Розчин трет-бутилового ефіру 4-хроман-8-ілпіперазин-1-карбонової кислоти (75,0г, 0,236ммоль) і етилацетату (590мл) охолоджували на льодяній бані до 0°C. Додавали по краплях HCl в етилацетаті (3М; 1,77моль; 590мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год., при температурі навколишнього середовища протягом 20год. і при 50°C протягом 6год. (під контролем РХМС). Отриману суспензію охолоджували і тверду речовину збирали, промивали етилацетатом, потім сушили у вакуумній печі при 70°C з отриманням 67,41г (94% вихід у вигляді ди-HCl солі) другої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи дигідрохлорид 1-хроман-8-ілпіперазину, з отри-

манням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 437,2 (точна маса: 436,25).

Приклад А5' - Синтез 7-{4-[4-(2,2-диметил-2Н-хромен-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 1-бром-2-(1,1-диметилпроп-2-інілокси)бензол, отримували таким чином. До розчину 2-метил-3-бутин-2-олу (4,47г, 53,2ммоль) в CH_3CN (30мл), охолодженого до 0°C , додавали DBU (10,4мл, 1,5екв.), а потім додавали по краплях ангідрид трифтороцтової кислоти (7,5мл, 53,2ммоль) протягом 20хв. Отриманий жовтий розчин перемішували при 0°C протягом 40хв. в окремій колбі, розчин 2-бромфенолу (8,00г, 46,2ммоль) в CH_3CN (30мл), охолоджений до 0°C , обробляли DBU (9,0мл, 1,3екв.), а потім CuCl_2 (17мг). До отриманого зеленого розчину додавали отриманий, як описано вище, розчин трифторацетату 2-метил-3-бутин-2-олу через канюлю протягом 20хв. при 0°C . Реакційну суміш перемішували до 2год. при 0°C і потім зберігали в холодильнику протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і потім розподіляли між гексанами і водою. Водний шар екстрагували гексанами. Об'єднаний органічний шар промивали 1н. HCl , 1н. NaOH (2х) і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді прозорого масла (8,25г, 34,5ммоль, 75 %). ЯМР-спектр неочищеного продукту виглядав чистим.

Другу проміжну сполуку, 8-бром-2,2-диметил-2Н-хромен, отримували таким чином. До 20мл N,N-діетиланіліну при 180°C додавали 1-бром-2-(1,1-диметилпроп-2-інілокси)бензол (8,0г, 33,5ммоль) за допомогою шприца в атмосфері азоту. Розчин нагрівали при 190°C протягом ночі (22год.). Було важко слідувати за реакцією, використовуючи ТШХ. Реакційній суміші давали охолонути і потім вливали в суміш гексанів і 1н. HCl . Органічний шар промивали 1н. HCl (2х) і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 і концентрували з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді жовтої рідини (7,40г, 30,9ммоль, 92%). ЯМР-спектр неочищеного продукту виглядав хорошим.

Третю проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(2,2-диметил-2Н-хромен-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. Розчин 8-бром-2,2-диметил-2Н-хромену (7,22г, 30,2ммоль) в сухому толуолі (60мл) дегазували протягом 10хв., продуваючи розчин азотом. Отриманий розчин потім додавали через канюлю в колбу, що містить $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (360мг, 0,393ммоль, 2,5мол.% в Pd), ди-трет-бутилфосфінобіфеніл (451мг, 1,51ммоль, 5 мол.%), NaOtBu (4,06г, 42,3ммоль) і Вос-піперазин (6,75г, 36,2ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом ночі (17год.). МС показувала великий пік продукту. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури і додавали Et_2O . Суміш фільтрували через целіт, промиваючи Et_2O . Фільтрат промивали 0,5М лимонною кислотою (3 рази, для видалення надмірного Вос-піперазину) і один раз насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням темно-червоного масла (приблизно 10г).

Очищення хроматографією на SiO_2 (10% EtOAc /гексани) дало третю проміжну сполуку у вигляді жовтого масла, яке частково затвердівало у вакуумі (4,94г, 14,3ммоль, 48%). МС: АРСІ: М+1: 345,2 (точна маса: 344,21).

Четверту проміжну сполуку, 1-(2,2-диметил-2Н-хромен-8-іл)піперазин, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-(2,2-диметил-2Н-хромен-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (2,43г, 7,05ммоль) в CH_2Cl_2 (15мл) додавали ТФО (12мл). Реакційна суміш ставала коричневою і її перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш концентрували 2 рази з CH_2Cl_2 . Залишок розчиняли в суміші 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з 1% NH_4OH , і суміш при цьому димілася. Розчин концентрували з отриманням коричневого масла. Очищення хроматографією на SiO_2 (8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з 1% NH_4OH) дало четверту проміжну сполуку у вигляді блідо-коричневого масла, яке затвердівало з утворенням рудувато-коричневої твердої речовини (1,19г, 4,87ммоль, 69%).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-(2,2-диметил-2Н-хромен-8-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 463,2 (точна маса: 462,26).

Приклад А6' - Синтез 7-{4-[4-(2,2-диметилхромен-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(2,2-диметилхромен-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином, трет-бутиловий ефір 4-(2,2-диметил-2Н-хромен-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (2,50г, 7,26ммоль) гідрували в HPL з використанням 10% Pd/C (1,0г) в MeOH (50мл) протягом 1,5год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з отриманням жовтого масла. Неочищене масло абсорбували на SiO_2 і очищали хроматографією (10% EtOAc /гексани) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді прозорого масла, яке затвердівало з утворенням білої твердої речовини (1,92г, 5,54ммоль, 76%). МС: АРСІ: М+1: 347,1 (точна маса: 346,23).

Другу проміжну сполуку, 1-(2,2-диметилхромен-8-іл)піперазин, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-(2,2-диметилхромен-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,90г, 5,48ммоль) в CH_2Cl_2 (10мл), охолодженого до 0°C , додавали ТФО (10мл). Прибирали льодяну баню і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш концентрували 2 рази з CH_2Cl_2 з отриманням ясно-коричневого масла, яке затвердівало на насосі з утворенням другої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини як трис-ТФО солі (3,12г, 5,30ммоль, 97%). МС: АРСІ: М+1: 247,2 (точна маса: 246,17).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-(2,2-диметилхромен-8-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 465,2 (точна маса: 464,28).

Приклад А7' - Синтез 7-{4-[4-(спіро[хромен-2,1'-циклопентан]-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-спіро[хромен-2,1'-циклопентан]-8-ілпіперазин, отримували таким чином. Слідуючи методиці прикладу А5', з 1-етинілциклопентанолу отримували проміжну сполуку. МС: АРСІ: М+1: 271,0 (точна маса: 270,17).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-спіро[хромен-2,1'-циклопентан]-8-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 489,3 (точна маса: 488,28).

Приклад А8' - Синтез 7-{4-[4-(3,4-дигідроспіро[хромен-2,1'-циклопентан]-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-(3,4-дигідроспіро[хромен-2,1'-циклопентан]-8-іл)піперазин, отримували таким чином. Слідуючи методиці прикладу А6', отримували проміжну сполуку. МС: АРСІ: М+1: 273,1 (точна маса: 272,19).

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 1-(3,4-дигідроспіро[хромен-2,1'-циклопентан]-8-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 491,3 (точна маса: 490,29).

Приклад А9' - Синтез 7-{4-[4-(2-метил-2Н-хромен-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-(2-метил-2Н-хромен-8-іл)піперазин, отримували таким чином. Слідуючи методиці прикладу А5', з бут-3-ин-2-олу отримували проміжну сполуку. МС: АРСІ: М+1: 231,1 (точна маса: 230,14).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-(2-метил-2Н-хромен-8-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 449,3 (точна маса: 448,25).

Приклад А10' - Синтез 7-{4-[4-(2-метилхромен-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-(2-метилхромен-8-іл)піперазин, отримували таким чином. Слідуючи методиці прикладу А6', отримували проміжну сполуку. МС: АРСІ: М+1: 233,1 (точна маса: 232,16).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-(2-метилхромен-8-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 451,3 (точна маса: 450,26).

Приклад А11' - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)піперазин, отримували таким чином. У 1-л 3-горлу колбу, забезпечену механічною мішалкою, термометром і входом для азоту, завантажували розчин 2,3-дигідробензофуран-4-іламіну (12,5г, 0,092моль, [J. Heterocyclic Chem. 1980, 17, 1333]) в хлорбензолі (220мл) і 1-гексанолі (10мл). Суміш обробляли діізопропілетиламіном (8,2г,

0,063моль), перемішували протягом 10хв. і потім додавали NaI (4,4г, 0,029моль), а потім гідрохлорид біс(2-хлоретил)аміну (16,9г, 0,094моль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 16год. при зовнішній температурі 140°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, упарювали у вакуумі і темну густу рідину розчиняли в суміші хлороформ-метанол (9:1), що містить декілька крапель аміаку, абсорбували на силікагель і очищали хроматографією на силікагелі з використанням 5% метанолу в хлороформі для елюювання. Після упарювання основних фракцій отримували продукт у вигляді густої пастки, яку розтирали в CH₂Cl₂ з отриманням проміжної сполуки у вигляді білого порошку (8,0г, 38%).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: (точна маса: 422,23).

Приклад А12' - Синтез 7-{4-[4-(1,3-дигідроізобензофуран-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксй}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 1,2-біс-бромметил-3-нітробензол, отримували таким чином. У суху колбу з інертною атмосферою, що містить 1,2-диметил-3-нітробензол (17,00г, 112,4ммоль, 1екв.) в 70мл CCl₄, додавали NBS (43,06г, 241,9ммоль, 2,1екв.) і бензоїлпероксид (0,274г, 1,131ммоль, 0,01екв.). Оранжеву суспензію кип'ятили із зворотним холодильником протягом двох годин, після чого додавали додатково 1,074г бензоїлпероксида. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом двох годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували і промивали CCl₄ для видалення білої твердої речовини. Жовтий фільтрат концентрували з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді неочищеного масла (30,954г, 89%).

Другу проміжну сполуку, 4-нітро-1,3-дигідроізобензофуран, отримували таким чином. У колбу, що містить 1,2-біс-бромметил-3-нітробензол (1,129г, 3,655ммоль, 1екв.), додавали оксид алюмінію (15г, 147ммоль, 40екв.) і толуол (10мл) і суміш нагрівали при 120°C протягом двох годин. Реакційну суміш фільтрували для видалення оксиду алюмінію і промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували з отриманням жовтої твердої речовини, яку очищали хроматографією на силікагелі (0-10% EtOAc:гексан) з отриманням другої проміжної сполуки (0,546г, 90%). МС: АРСІ: М-1: 164,9 (точна маса: 165,04).

Третю проміжну сполуку, 1,3-дигідроізобензофуран-4-іламін, отримували таким чином. Розчин 4-нітро-1,3-дигідроізобензофурану (5,976г, 36,19ммоль) в 100мл ТГФ гідрували з використанням Ra/Ni. Реакційну суміш фільтрували і потім концентрували з отриманням третьої проміжної сполуки (4,996г, 100%). МС: АРСІ: М+1: 136,2 (точна маса: 135,07).

Четверту проміжну сполуку, 1-(1,3-дигідроізобензофуран-4-іл)піперазин, отримували таким чином. У реакційну колбу, що містить розчин 1,3-дигідроізобензофуран-4-іламіну (0,488г,

3,610ммоль, 1екв.) в хлорбензолі (6мл), додавали гідрохлорид біс(2-хлоретил)аміну (0,907г, 4,260ммоль, 1,18екв.) і діізопропілетиламін (0,297г, 2,30ммоль, 0,64екв.). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі (0-40% MeOH/NH₄OH:CH₂Cl₂) дало четверту проміжну сполуку (0,400г, 54%). МС: АРСІ: М+1: 205,1 (точна маса: 204,13).

До суспензії 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,278г, 1,186ммоль, 1,1екв.) і 1-(1,3-дигідроізобензофуран-4-іл)піперазину (0,217г, 1,064ммоль, 1екв.) в дихлоретані (5мл) додавали NaBH(OAc)₃ (0,469г, 4,425ммоль, 3,73екв.). Зависі давали можливість перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі (18год). Суміш розбавляли EtOAc і гасили насиченим NaHCO₃. Органічну фазу потім промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (2% MeOH/CH₂Cl₂) і подальше утворення HCl солі з використанням 1н. HCl в ефірі дали вказану в заголовку сполуку (0,143г, 26%). Аналізом на вміст CHN знайдено: С, 64,37; Н, 6,54; N, 12,13. Обчислені дані для C₂₄H₃₀N₄O₃·1,00HCl.

Приклад А13' - Синтез 7-[4-(4-хроман-5-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 3-нітро-2-вінілфенол, отримували таким чином. До дегазованого розчину 2-бром-3-нітрофенолу (3,00г, 13,8ммоль) і трибутилвінілолова (4,4мл, 15,1ммоль) в толуолі (70мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (1,59г, 1,38ммоль, 10мол.%). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш фільтрували через целіт, промиваючи EtOAc. Розчинник видаляли і залишок очищали хроматографією на SiO₂ (AnaLogix RS-120, 10-30% EtOAc/гексани) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді жовтувато-оранжевої твердої речовини (1,00г, 6,06ммоль, 44%) МС: АРСІ: М+1: 163,9 (точна маса: 165,04).

Другу проміжну сполуку, 1-алілокси-3-нітро-2-вінілбензол, отримували таким чином. До розчину 3-нітро-2-вінілфенолу (1,0г, 6,1ммоль) в ацетоні (20мл) додавали алілбромід (1,05мл, 12,1ммоль, 2екв.), а потім K₂CO₃ (1,67г, 12,1ммоль, 2екв.). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 30хв. і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, промиваючи ацетоном, і потім концентрували. Очищення хроматографією на SiO₂ (AnaLogix RS-40, 2-5% EtOAc/гексани) дало другу проміжну сполуку у вигляді оранжевого масла (1,00г, 4,87ммоль, 80%).

Третю проміжну сполуку, 5-нітро-2Н-хромен, отримували таким чином. До розчину 1-алілокси-3-нітро-2-вінілбензолу (1,0г, 4,9ммоль) в CH₂Cl₂ (25мл) додавали каталізатор Груббса другого покоління (207мг, 5мол.%). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. Суміш концентрували і очищали хромато-

графією на SiO₂ (AnaLogix RS-40, 2-5% EtOAc/гексани) з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (852мг, 4,81ммоль, 98%). МС: АРСІ: М+1: 175,9 (точна маса: 177,04).

Четверту проміжну сполуку, хроман-5-іламін, отримували таким чином. 5-Нітро-2Н-хромен (800мг, 4,52ммоль) гідрували з використанням 10% Pd/C в MeOH (50мл) протягом 4,6год. Жовтий розчин ставав прозорим. Реакційну суміш концентрували з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді ясно-коричневого масла, яке згідно ЯМР і ТШХ виглядало чистим (679мг, кількісн.). МС: АРСІ: М+1: 150,3 (точна маса: 149,08).

П'яту проміжну сполуку, 1-хроман-5-ілпіперазин, отримували таким чином. До розчину хроман-5-іламіну (679мг, 4,55ммоль) в хлорбензолі (12мл) і гексанолі (0,6мл) додавали гідрохлорид біс(2-хлоретил)аміну (894мг, 5,01ммоль), NaI (341мг, 2,28ммоль) і діізопропілетиламін (0,44мл, 2,50ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником при 140°C протягом 20год. Утворювався рудувато-коричневий осад. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури і додавали гексани. Суміш фільтрували і промивали гексанами. Тверду речовину розчиняли в суміші MeOH/CH₂Cl₂ і абсорбували на SiO₂. Очищення хроматографією на SiO₂ (8-10% MeOH/CH₂Cl₂ з 1% NH₄OH) дало п'яту проміжну сполуку у вигляді світло-рижувато-коричневої твердої речовини (548мг, 2,51ммоль, 55%). МС: АРСІ: М+1: 219,1 (точна маса: 218,14).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-хроман-5-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 437,3 (точна маса: 436,25).

Приклад А14' - Синтез 7-[4-(4-ізохроман-5-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку 1-бром-2-[2-(2-метоксіетоксиметокси)етил]бензол, отримували таким чином. До розчину 2-(2-бромфеніл)етанолу (7,8г, 38,8ммоль) і діізопропілетиламіну (8,02г, 62ммоль) в 50 мл сухого CH₂Cl₂ додавали MEM хлорид (6,26г, 50,4ммоль) по краплях при 0°C. Отриману суміш перемішували при тій же самій температурі протягом 2год. і обробляли 1н. HCl і CH₂Cl₂. Органічний шар промивали H₂O, сушили над Na₂SO₄, концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією (25% EtOAc/гексани) з отриманням першої проміжної сполуки (9,0г, 80%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,53 (дд, J=1,5Гц, J=7,8Гц, 1Н), 7,29-7,23 (м, 2Н), 7,09-7,05 (м, 1Н), 4,71 (с, 2Н), 3,80 (т, J=7,8Гц, 2Н), 3,62-3,60 (м, 2Н), 3,51-3,49 (м, 2Н), 3,37 (с, 3Н), 3,04 (т, J=7,8Гц, 4Н).

Другу проміжну сполуку, 5-бромізохроман, отримували таким чином. До розчину 1-бром-2-[2-(2-метоксіетоксиметокси)етил]бензолу (4,5г, 15,56ммоль) в 100мл CH₂Cl₂ додавали розчин TiCl₄ в CH₂Cl₂ по краплях при 0°C. Отриману суміш перемішували при тій же самій температурі протягом 1год. і обробляли H₂O і CH₂Cl₂. Органічний шар промивали H₂O, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хро-

матографією (25% EtOAc/гексани) з отриманням другої проміжної сполуки (2,7г, 82%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,43 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 7,05 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,95 (д, $J=7,3\text{Гц}$, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,00 (т, $J=5,9\text{Гц}$, 2H), 3,82 (т, $J=5,9\text{Гц}$, 2H).

Третю проміжну сполуку, 1-ізохроман-5-ілпіперазин, отримували таким чином. До суміші 5-бром-ізохроману (1г, 4,69ммоль), 1-вос-піперазину (1,05г, 5,6ммоль), 2-дициклогексилфосфінобіфенілу (0,066г, 0,19ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,42г 0,19ммоль) в 10мл сухого дегазованого $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ додавали NaOtBu (0,63г, 6,6ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при 80-90°C протягом 1год., охолоджували і пропускали через подушку целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією (25-50% EtOAc/гексани) з отриманням трет-бутилового ефіру 4-ізохроман-5-ілпіперазин-1-карбонової кислоти (0,89г, 60%). МС (ES) m/z 319,19 $[\text{M}+1]$ ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,16 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,88 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,75 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,94 (т, $J=5,9\text{Гц}$, 2H), 3,55 (ушир, с, 4H), 2,86-2,80 (м, 4H), 1,49 (с, 9H).

До розчину трет-бутилового ефіру 4-ізохроман-5-ілпіперазин-1-карбонової кислоти (0,5г, 1,57ммоль) в сухому CH_2Cl_2 додавали 3мл ТФО при 0°C по краплях. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. Випарювання розчинника дало третю проміжну сполуку (0,52г, кількісний). МС (ES) m/z 219,12 $[\text{M}+1]$ ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,12 (ушир, с, 1H), 7,19 (т, $J=7,3\text{Гц}$, 1H), 6,95 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,82 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,98 (т, $J=5,8\text{Гц}$, 2H), 3,54 (ушир, с, 4H), 3,21-3,19 (м, 4H), 2,80 (т, $J=5,4\text{Гц}$, 2H).

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 1-ізохроман-5-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,40г, 58%). МС (ES) m/z 437,26 $[\text{M}+1]$ (точна маса: 436,25). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,69 (ушир, с, 1H), 7,36 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 7,63 (д, $J=7,3\text{Гц}$, 1H), 7,18 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,92 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,72 (д, $J=7,3\text{Гц}$, 1H), 6,36 (д, $J=7,3\text{Гц}$, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,22 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 3,93 (т, $J=5,4\text{Гц}$, 2H), 2,95 (т, $J=4,9\text{Гц}$, 4H), 2,88-2,80 (м, 4H), 2,67-2,63 (м, 4H), 2,47 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 4H), 1,82-1,78 (м, 2H), 1,72-1,69 (м, 2H).

Приклад А15' - Синтез 7-[4-(4-ізохроман-8-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 8-бромізохроман і 6-бромізохроман, отримували таким чином. До розчину 1-бром-3-[2-(2-метоксіетоксиметокси)етил]бензол (2,8г, 9,7ммоль) в 50мл CH_2Cl_2 додавали розчин TiCl_4 (14,5ммоль) в CH_2Cl_2 по краплях при 0°C. Отриману суміш перемішували при тій же самій температурі протягом 1год. і обробляли H_2O і CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали H_2O , сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією (25% EtOAc/гексани) з отриманням 1,8г суміші перших проміжних сполук, 8-бромізохроману і 6-бромізохроману (~1:4 згідно ВЕРХ) з виходом 90%.

Другу проміжну сполуку, трет-бутилового ефіру 4-ізохроман-8-ілпіперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. До суміші 8-бромізохроману і 6-бромізохроману (1,8г, 8,4ммоль), 1-вос-піперазину (1,9г, 10,15ммоль), 2-дициклогексилфосфінобіфенілу (0,12г, 0,34ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,076г, 0,34ммоль) в 15мл сухого дегазованого толуолу додавали NaOtBu (1,13г, 11,8ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при 80-90°C протягом 1год., охолоджували і пропускали через подушку целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок піддавали хроматографії (10% EtOAc/гексани) з отриманням 0,2г другої проміжної сполуки, трет-бутилового ефіру 4-ізохроман-8-ілпіперазин-1-карбонової кислоти, і 0,8г регіоізомера, трет-бутилового ефіру 4-ізохроман-6-ілпіперазин-1-карбонової кислоти, з виходом 37%. Другу проміжну сполуку: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,17 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,90 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 4,80 (с, 2H), 3,96 (т, $J=5,9\text{Гц}$, 2H), 3,53 (ушир, с, 4H), 2,87 (т, $J=5,8\text{Гц}$, 4H), 2,80 (т, $J=4,4\text{Гц}$, 4H), 1,48 (с, 9H). МС (ES) m/z 319,19 $[\text{M}+1]$ (точна маса: 318,19).

Третю проміжну сполуку, 1-ізохроман-8-ілпіперазин, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-ізохроман-8-ілпіперазин-1-карбонової кислоти (0,9г, 2,8ммоль) в 30мл сухого CH_2Cl_2 додавали 5мл ТФО при 0°C по краплях. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. Випарювання розчинника дало 0,92г третьої проміжної сполуки з виходом 98%. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,18 (ушир, с, 1H), 7,25 (т, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,02 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,07 (т, $J=6,0\text{Гц}$, 2H), 3,46 (ушир, с, 4H), 3,18-3,15 (м, 4H), 2,94 (т, $J=6,0\text{Гц}$, 2H). МС (ES) m/z 219,13 $[\text{M}+1]$ (точна маса: 218,14).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-ізохроман-8-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,6г, 65%). МС (ES) m/z 437,26 $[\text{M}+1]$ (точна маса: 436,25). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,69 (ушир, с, 1H), 7,35 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 7,16 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,95 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,88 (д, $J=7,3\text{Гц}$, 1H), 6,35 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,22 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 3,94 (т, $J=5,8\text{Гц}$, 2H), 2,93 (т, $J=4,9\text{Гц}$, 4H), 2,88-2,84 (м, 4H), 2,70-2,62 (м, 6H), 2,55 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 1,82-1,77 (м, 2H), 1,75-1,72 (м, 2H).

Приклад А16' - Синтез 7-[4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин [WO 97/03067], з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: $\text{M}+1$: 439,3 (точна маса: 438,23).

Приклад А17' - Синтез 7-(4-[4-(3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-6-іл)піперазин-1-іл]бутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

По методиці, подібній до методики інших прикладів вище, гідрохлорид 1-(3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-6-іл)піперазину [J. Med. Chem. 1988, 31, 1934-1940] зв'язували відновним

Третю проміжну сполуку, 8-піперазин-1-ілхроман-4-он, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-(2,3-дигідроспіро[хромен-4,2'-[1,3]діоксолан-8-іл]піперазин-1-карбонової кислоти (0,55г, 1,46ммоль) в MeOH (10мл) додавали концентрований HCl (4мл). Отриману суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом 16 год. і концентрували у вакуумі. Отриману тверду речовину промивали невеликою кількістю MeOH і ефіром і сушили з отриманням третьої проміжної сполуки (0,31 г, 69%).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу A1', використовуючи 8-піперазин-1-ілхроман-4-он з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,32 г, 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,60 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,96 (т, 1H), 6,39 (д, 1H), 4,60 (т, 2H), 4,22 (т, 2H), 3,10 (ушир, с, 4H), 2,85 (м, 4H), 2,70 (м, 6H), 2,46 (м, 2H), 1,85-1,60 (м, 4H).

Приклад A21' - Синтез 7-[4-(3,3-диметил-4-оксохроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 3-(2-бромфенокси)-2,2-диметилпропіонову кислоту, отримували таким чином. До суміші метилового ефіру 3-метансульфонілокси-2,2-диметилпропіонової кислоти (20,00 г, 95,23 ммоль) і 2-бромфенолу (16,48 г, 95,23 ммоль) в ацетонітрилі (200 мл) додавали Cs_2CO_3 (46,50 г, 142,80 ммоль) і суміш нагрівали при 100°C в герметично закупореній колбі протягом ночі. Отриману суспензію фільтрували. Розчинник випарювали і неочищений матеріал розподіляли між дихлорметаном (100 мл) і водою (100 мл). Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і випарювали розчинник з отриманням метилового ефіру 3-(2-бромфенокси)-2,2-диметилпропіонової кислоти (19,00 г, 70%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,55 (д, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 6,87-6,80 (м, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 1,40 (с, 6H).

До розчину метилового ефіру (19,00 г, 66,20 ммоль) в суміші ТГФ: H_2O (4:1, 50 мл) додавали $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8,34 г, 198,60 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Органічний розчинник випарювали і водний шар розбавляли водою (10 мл). Доводили рН реакційної суміші до 3 з використанням 1N. HCl . Суміш екстрагували дихлорметаном (2×100 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і випарювання розчинника дало першу проміжну сполуку (18,00 г, кількісний) у вигляді безбарвної твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,52-7,50 (м, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 6,89-6,80 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 1,41 (с, 6H).

Другу проміжну сполуку, 8-бром-3,3-диметилхроман-4-он, отримували таким чином. До розчину 3-(2-бромфенокси)-2,2-диметилпропіонової кислоти (6,00 г, 21,98 ммоль) в хлорбензолі (150 мл) додавали $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (1,36 г, 2,20 ммоль) і суміш нагрівали при 190°C в герметично закупореній колбі протягом ночі. Отриману суспензію фільтрували. Розчинник випарювали і неочищений матеріал розподіляли між діетиловим ефіром (100 мл) і водою (50 мл). Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували діетиловим ефіром (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і випарювання розчинника дало другу проміжну сполуку (4,00 г, 71%) у вигляді блідо-жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,89 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,90-6,81 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 1,20 (с, 6H).

Третю проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(3,3-диметил-4-оксохроман-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. До суміші 8-бром-3,3-диметилхроман-4-ону (1,60 г, 6,27 ммоль) і Вос-піперазину (1,40 г, 7,53 ммоль) в дегазованому толуолі (30 мл) додавали ацетат паладію (0,14 г, 0,63 ммоль), 2-(дитрет-бутилфосфіно)біфеніл (0,37 г, 1,25 ммоль) і трет-бутоксид натрію (0,84 г, 8,78 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом ночі при 100°C. Розчинник видаляли і сполуку очищали колонковою флеш-хроматографією, використовуючи 10% етилацетат в гексанах, з отриманням третьої проміжної сполуки (1,30 г, 58%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,60 (д, 1H), 7,10 (ушир. д, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,63-3,60 (м, 4H), 3,04-3,00 (м, 4H), 1,50 (с, 9H), 1,21 (с, 6H).

Четверту проміжну сполуку, 3,3-диметил-8-піперазин-1-ілхроман-4-он, отримували таким чином. Розчин трет-бутилового ефіру 4-(3,3-диметил-4-оксохроман-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,30 г, 3,61 ммоль) в дихлорметані (10 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (10 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Коричневий розчин концентрували у вакуумі і розбавляли водою (20 мл) і рН доводили до 7, використовуючи насичений розчин NaHCO_3 . Суміш екстрагували дихлорметаном (2×40 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і випарювання розчинника дало четверту проміжну сполуку (0,77 г, 83%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,62 (д, 1H), 7,11 (ушир. д, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,25-3,19 (м, 8H), 1,22 (с, 6H).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу A1', використовуючи 3,3-диметил-8-піперазин-1-ілхроман-4-он з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,41 г, 51%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,73 (ушир, с, 1H), 7,60-7,58 (д, 1H), 7,37-7,35 (м, 1H), 7,11-7,09 (м, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,35 (д, 1H), 4,24-4,21 (м, 4H), 3,11 (ушир., 4H), 2,87 (т, 2H), 2,69-2,63 (м, 6H), 2,49 (т, 2H), 1,82-1,67 (м, 8H).

Приклад A22' - Синтез 7-[4-(3,3-диметилхроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 8-бром-3,3-диметилхроман, отримували таким чином. До розчину 8-бром-3,3-диметилхроман-4-ону (1,90 г, 7,45 ммоль) в суміші $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (6 мл) додавали Et_3SiH (5,19 г, 44,71 ммоль) і суміш нагрівали при 90°C в герметично закупореній пробірці протягом ночі. Розчинник випарювали і неочищений матеріал розподіляли між CH_2Cl_2 (20 мл) і водою (20 мл). Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл), сушили над Na_2SO_4 і випарювання розчинника дало першу проміжну сполуку (1,10 г, 61%) у вигляді масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,34 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,74-6,70 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 2,57 (с, 2H), 1,03 (с, 6H).

Другу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(3,3-диметилхроман-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. До суміші 8-бром-3,3-диметилхроману (0,90 г, 3,73 ммоль) і Вос-піперазину (0,83 г, 4,48 ммоль) в дегазованому толуолі (20 мл) додавали ацетат

паладію (0,08г, 0,37ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл (0,22г, 0,75ммоль) і трет-бутоксид натрію (0,50г, 5,23ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом ночі при 100°C. Розчинник видаляли і сполуку очищали колонковою флеш-хроматографією, використовуючи 10% етилацетат в гексанах, з отриманням другої проміжної сполуки (0,65г, 50%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 6,83-6,71 (м, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,62-2,96 (ушир.м, 4H), 2,99-2,96 (ушир.м, 4H), 2,55 (с, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,03 (с, 6H).

Третю проміжну сполуку, 1-(3,3-диметилхроман-8-іл)піперазин, отримували таким чином. Розчин трет-бутилового ефіру 4-(3,3-Диметилхроман-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,65г, 1,88ммоль) в дихлорметані (5мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (5мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Коричневий розчин концентрували у вакуумі і розбавляли водою (20мл) і доводили рН до 7 з використанням насиченого розчину NaHCO₃. Суміш екстрагували дихлорметаном (2×40мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і випарювання розчинника дало третю проміжну сполуку (0,55г, кількісн.) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 6,84-6,74 (м, 3H), 3,81 (с, 2H), 3,30-3,22 (м, 8H), 2,55 (с, 2H), 1,03 (с, 6H).

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 1-(3,3-диметилхроман-8-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,25г, 53%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,56 (ушир, с, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,82-6,78 (м, 2H), 6,70 (ушир, с, 1H), 6,36 (д, 1H), 4,21 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,20-3,00 (ушир, с, 3H), 2,82 (т, 2H), 2,70-2,60 (м, 6H), 2,55 (с, 2H), 2,30-2,20 (ушир.т, 2H), 1,82-1,63 (т, 4H), 1,03 (с, 6H).

Приклад А23' - Синтез 7-[4-(4-бензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутоксид-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 1-бензофуран-7-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 421,2 (точна маса: 420,22).

Приклад А24' - Синтез 7-[4-[4-(1H-індол-7-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 7-піперазин-1-іл-1H-індол, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 420,2 (точна маса: 419,23).

Приклад А25' - Синтез 7-[4-[4-(1H-індол-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 4-піперазин-1-іл-1H-індол. Очищення рідинною хроматографією (0-7% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді піни. Піну розчиняли в Et₂O і тверда речовина випадала в осад (305мг, 0,727ммоль, 43%). МС: АРСІ: М+1: 420,2 (точна маса: 419,23).

Приклад А26' - Синтез 7-[4-[4-(1-метил-1H-індол-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-метил-4-піперазин-1-іл-1H-індол. МС: АРСІ: М+1: (точна маса: 433,25).

Приклад А27' - Синтез 7-[4-[4-(2-метил-1H-індол-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 2-метил-4-піперазин-1-іл-1H-індол. Очищення рідинною хроматографією (6% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді рудувато-коричневої піни (618мг, 1,43ммоль, 83%). МС: АРСІ: М+1: 434,2 (точна маса: 433,25).

Приклад А28' - Синтез 7-[4-(4-бензо[b]тіофен-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-бензо[b]тіофен-4-ілпіперазин. Очищення рідинною хроматографією (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді масла. Додавали Et₂O і тверда речовина випадала в осад, що дало жовту тверду речовину (241мг, 0,552ммоль, 89%). МС: АРСІ: М+1: 437,2 (точна маса: 436,19).

Приклад А29' - Синтез 7-[4-(4-бензо[1,2,5]оксадіазол-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи гідрохлорид 4-піперазин-1-ілбензо[1,2,5]оксадіазолу [Vogel, Martin; Karst, Uwe. (2001), патент Німеччини №19936731], з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,395г; 74%). МС: АРСІ: М+1: 423,2 (точна маса: 422,21).

Приклад А30' - Синтез 7-[4-(4-бензо[1,2,5]тіадіазол-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 4-піперазин-1-ілбензо[1,2,5]тіадіазол [Lowe, John A., III.; Nagel, Arthur A. (1989), патент США №4831031], з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,336 г; 60%). МС: АРСІ: М+1: 439,2 (точна маса: 438,18).

Приклад А31' - Синтез 7-[4-[4-(2-трифторметил-3H-бензімідазол-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 4-нітро-2-трифторметил-1H-бензімідазол, отримували таким чином. В охолоджувану колбу, що містить 3-нітробензол-1,2-діамін (3,454г, 22,557ммоль, 1екв.), додавали по краплях трифтороцтовий ангідрид (19,33г, 92,04ммоль, 4екв.). Суспензію перемішували протягом двох годин і потім відфільтровували ясно-коричневу тверду речовину. До твердої речовини додавали толуол (55мл) і п-толуолсульфонову кислоту (10,13г, 53,25ммоль, 2,361екв.) і суміш нагрівали при 120°C протягом двох годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Розчин промивали 1н. NaOH і потім насиче-

ним розчином солі. Органічний розчин концентрували з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (4,622г, 88%). МС: АРСІ: М+1: 232,0 (точна маса: 231,03).

Другу проміжну сполуку, 2-трифторметил-1Н-бензімідазол-4-іламін, отримували таким чином. Розчин 4-нітро-2-трифторметил-1Н-бензімідазолу (3,73г, 16,1ммоль) в 100мл суміші (1:1 ТГФ:метанол) гідрували з використанням Ra/Ni. Реакційну суміш фільтрували і потім концентрували з отриманням другої проміжної сполуки (3,527г, 100%). МС: АРСІ: М+1: 202,0 (точна маса: 201,05).

Третю проміжну сполуку, 4-піперазин-1-іл-2-трифторметил-1Н-бензімідазол, отримували таким чином. У реакційну колбу, що містить суміш 2-трифторметил-1Н-бензімідазол-4-іламіну (0,325г, 1,618ммоль, 1екв.) і оксиду алюмінію (3,27г, 32,1ммоль, 19,8екв.), додавали гідрохлорид біс(2-хлоретил)аміну (0,600г, 3,363ммоль, 2,1екв.). Реакційну суміш нагрівали до 140°C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували і обробляли 10мл 1н. NaOH (1мл) в метанолі. Суміш фільтрували і концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі (0-40% MeOH/NH₄OH:CH₂Cl₂) дало третю проміжну сполуку (0,181г, 41%). МС: АРСІ: М+1: 271,0 (точна маса: 270,11).

До суспензії 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,297г, 1,266ммоль, 1,32екв.) і 4-піперазин-1-іл-2-трифторметил-1Н-бензімідазолу (0,258г, 0,953ммоль, 1екв.) в дихлоретані (5мл) додавали NaBH(OAc)₃ (0,723г, 3,413ммоль, 3,58екв.). Зависі давали можливість перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі (18год.). Аналіз ВЕРХ показував, що реакція в основному закінчена. Суміш розбавляли етилацетатом і гасили насиченим NaHCO₃. Органічну фазу потім промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (2% MeOH/CH₂Cl₂) і подальше утворення HCl солі з використанням 1н. HCl в ефірі дали вказану в заголовку сполуку (0,166г, 35%). МС: АРСІ: М+1: 489,2 (точна маса: 488,21).

Приклад А32' - Синтез 7-[4-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 1-метил-5-піперазин-1-іл-1,2,3,4-тетрагідрохінолін, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,30г, 4,10ммоль), що перемішується, в суміші ТГФ-ДМФА (1:1, 40мл) додавали NaN (60% дисперсія в маслі, 0,58г, 24,16ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год., охолоджували до 0°C і додавали йодметан (1,75г, 12,30ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і розбавляли етилацетатом. Додавали воду і органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, насиченим розчином солі, сушили (Na₂SO₄) і видаляли у вакуумі розчинник. Залишок очищали на

колонці з силікагелем, використовуючи суміш гексани-етилацетат (3:1) як елюент, з отриманням трет-бутилового ефіру 4-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,90г, 66%) у вигляді рідини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,10 (т, 1Н), 6,40 (м, 2Н), 3,50 (ушир, с, 4Н), 3,25 (т, 2Н), 2,90 (с, 3Н), 2,80 (ушир, с, 4Н), 2,75 (т, 2Н), 1,90 (т, 3Н), 1,45 (с, 9Н).

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,90г, 2,72ммоль) в дихлорметані (15мл), що перемішується, охолодженого до 0°C, додавали трифтороцтову кислоту (3,10г, 27,20ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і видаляли у вакуумі розчинник з отриманням проміжної сполуки (0,90г, 97%) у вигляді піни. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,60 (ушир, с, 1Н), 7,25 (д, 1Н), 6,90 (д, 1Н), 6,79 (д, 1Н), 3,39 (т, 2Н), 3,30 (ушир, с, 4Н), 3,19 (ушир, с, 4Н), 3,10 (с, 3Н), 2,78 (т, 2Н), 2,15 (т, 2Н), 1,65 (т, 2Н). МС ES: m/z 232,12 (M+H)⁺ (точна маса: 231,17).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-метил-5-піперазин-1-іл-1,2,3,4-тетрагідрохінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 12,95 (ушир, с, 1Н), 7,80 (ушир, с, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 7,30 (д, 1Н), 7,15 (д, 1Н), 6,39 (д, 1Н), 4,28 (т, 2Н), 3,80-3,60 (ушир., 4Н), 3,45 (ушир, с, 2Н), 3,18 (с, 3Н), 3,15 (ушир., 6Н), 2,85 (ушир, с, т, 4Н), 2,65(т, 2Н), 2,18 (ушир., 4Н), 1,85 (т, 2Н). МС ES: m/z 450,13 (M+H)⁺ (точна маса: 449,28).

Приклад А33' - Синтез 7-[4-[4-(1-етил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-етил-5-піперазин-1-іл-1,2,3,4-тетрагідрохінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,50 (с, 1Н), 7,35 (д, 1Н), 7,00 (т, 1Н), 6,28 (м, 2Н), 4,30 (т, 2Н), 3,60-2,20 (м, 8Н), 2,95-2,40 (м, 12Н), 1,95-1,75 (м, 4Н), 1,05 (т, 3Н). МС ES: m/z 464,18 (M+H)⁺ (точна маса: 463,29).

Приклад А34' - Синтез 7-[4-(4-хінолін-8-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 8-піперазин-1-ілхінолін. Очищення рідинною хроматографією (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді піни (460мг, 1,06ммоль, 62%). МС: АРСІ: М+1: 432,2 (точна маса: 431,23).

Приклад А35' - Синтез 7-[4-(4-хінолін-5-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 5-піперазин-1-ілхінолін. Очищення рідинною хроматографією (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (517мг, 1,20ммоль, 70%). МС: АРСІ: М+1: 432,2 (точна маса: 431,23).

Приклад А36' - Синтез 7-[4-(4-ізохінолін-8-іліпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 8-піперазин-1-ілізохінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни. МС: АРСІ: М+1: 432,5 (точна маса: 431,23).

Приклад А37' - Синтез 7-[4-(4-ізохінолін-5-іліпіперазин-1-іл)бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 5-піперазин-1-ілізохінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни, яку перекристалізовували з Et₂O з отриманням жовтої твердої речовини. МС: АРСІ: М+1: 432,2 (точна маса: 431,23).

Приклад А38' - Синтез 7-[4-[4-(3-фторхінолін-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 3-фторхінолін-5-іламін і 3-фторхінолін-8-іламін, отримували таким чином. 3-Фторхінолін (2,808г, 19,10ммоль) охолоджували до 0°C і додавали сірчану кислоту (15мл). До суміші по краплях додавали димлячу азотну кислоту (1,21мл, 1,81г, 29,0ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Суміш вливали в 200мл крижаної води, гасили NaOH, поки вона не стала основною, і екстрагували етилацетатом (2×30мл). Органічні шари об'єднували і промивали насиченим розчином солі (30мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням суміші 3-фтор-5-нітрохіноліну і 3-фтор-8-нітрохіноліну (3,50г, 95%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Суміш нітрохінолінів розчиняли в етилацетаті (40мл) і додавали 5% паладій на активованому вугіллі (800мг). Суміш вміщували в апарат Парра і струшували в атмосфері водню при 40 фунтах на кв. дюйм протягом 1,5год. Суміш фільтрували через целіт, упарювали у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією (градієнтне елювання від 3:1 до 1:1, гексани/етилацетат) з отриманням 3-фторхінолін-5-іламіну (1,79г, 61%) у вигляді коричневої твердої речовини: [¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 8,80 (д, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 7,40 (т, 1Н), 7,20 (д, 1Н), 6,78 (д, 1Н), 6,00 (с, 2Н)] і 3-фторхінолін-8-іламіну (726мг, 25%): [¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,60 (с, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,38 (т, 1Н), 7,10 (д, 1Н), 6,84 (д, 1Н), 4,99 (с, 2Н)].

Другу проміжну сполуку, 3-фтор-5-піперазин-1-ілхінолін, отримували таким чином. 3-Фторхінолін-5-іламін (400мг, 2,47ммоль), гідрохлорид біс(2-хлоретил)аміну (485мг, 2,72ммоль), йодид натрію (185мг, 1,24ммоль) і діізопропілетиламін (0,22мл, 160мг, 1,24ммоль) розчиняли в суміші хлорбензолу (6мл) і 1-гексанолу (1мл). Суміш нагрівали при 140°C протягом ночі. Суміш охолоджували і концентрували у вакуумі. Залишок завантажували на силікагель і очищали колонковою хроматографією (1:10:89, гідроксид амонію/метанол/дихлорметан) з отриманням другої проміжної сполуки (301мг, 53%) у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц,

ДМСО-d₆): δ 9,00 (с, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,65 (т, 1Н), 7,24 (д, 1Н), 3,30 (с, 1Н), 3,20 (т, 4Н), 3,05-3,00 (м, 4Н).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 3-фтор-5-піперазин-1-ілхінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (273мг, 57%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,80 (с, 1Н), 8,15 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,62-7,50 (м, 2Н), 7,40 (д, 1Н), 7,20 (д, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 4,24 (т, 2Н), 3,20-3,00 (м, 4Н), 2,80 (т, 2Н), 2,78-2,60 (м, 4Н), 2,60 (т, 2Н), 2,56 (т, 2Н), 1,80-1,64 (м, 4Н); МС ES+ 450,32 (М+H)⁺ (точна маса: 449,22).

Приклад А39' - Синтез 7-[4-[4-(3-фторхінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 3-фтор-8-піперазин-1-ілхінолін, отримували таким чином. 3-Фторхінолін-8-іламін (1,15г, 7,10ммоль, див. попередній приклад), гідрохлорид біс(2-хлоретил)аміну (1,39г, 7,81ммоль), йодид натрію (532мг, 3,55ммоль) і діізопропілетиламін (0,62мл, 459мг, 3,55ммоль) розчиняли в суміші хлорбензолу (15мл) і 1-гексанолу (2,5мл). Суміш нагрівали при 140°C протягом 48 годин. Суміш охолоджували і концентрували у вакуумі. Залишок завантажували на силікагель і очищали колонковою хроматографією (1:10:89, NH₄OH/метанол/дихлорметан) з отриманням першої проміжної сполуки (1,37г, 83%) у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 8,84 (с, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 7,60-7,52 (м, 2Н), 7,15-7,10 (м, 1Н), 3,60-3,20 (м, 5Н), 3,18-3,04 (м, 4Н).

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 3-фтор-8-піперазин-1-ілхінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (426мг, 66%). ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,25 (с, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 7,54-7,40 (м, 3Н), 7,14-7,00 (м, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 4,20 (т, 2Н), 2,78 (т, 2Н), 2,64-2,60 (м, 4Н), 2,60-2,39 (м, 8Н), 1,80-1,70 (м, 2Н), 1,70-1,58 (м, 2Н). МС ES+ 450,22 (М+H)⁺ (точна маса: 449,22).

Приклад А40' - Синтез 7-[4-[4-(2-метилхінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 2-метил-8-піперазин-1-ілхінолін. Очищення рідинною хроматографією (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді піни (530мг, 1,19ммоль, 60%ммоль). МС: АРСІ: М+1: 446,2 (точна маса: 445,25).

Приклад А41' - Синтез 7-[4-[4-(2-метоксихінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 8-хлор-2-метоксихінолін, отримували таким чином. До суспензії 2,8-дихлорхіноліну (1,98г, 10,00ммоль) в метанолі (20мл) додавали NaOMe (0,81г, 15,00ммоль) і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випарювали і залишок розчиняли в етилацетаті (50мл) і промивали водою (2×50мл). Органічний шар сушили (Na₂SO₄) і упа-

рювали і неочищений продукт очищали хроматографією (10% EtOAc/гексан) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді безбарвного масла (1,93г, 99%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,00 (д, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,28 (т, 1H), 6,98 (д, 1H), 4,10 (с, 3H).

Другу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(2-метоксифіноліл-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. У висушену в печі колбу вводили в атмосфері азоту $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,04г, 0,20ммоль) і 2-(дифінолілфосфіно)біфеніл (0,072г, 0,20ммоль). Колбу вакуумували, наповнювали азотом і потім додавали наступні матеріали у вказаному порядку: дегазований толуол (10мл), 8-хлор-2-метоксифінолін (1,00г, 5,14ммоль), 1-Вос-піперазин (1,15г, 6,18ммоль) і NaOtBu (0,69г, 7,21ммоль). Суміш перемішували при 80°C протягом 1,5год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли етилацетатом і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (10% EtOAc/гексан) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді жовтого масла (1,00г, 56%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,98 (д, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,75 (т, 4H), 3,38 (т, 4H), 1,50 (с, 9H).

Третю проміжну сполуку, 2-метокси-8-піперазин-1-ілхінолін, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-(2-метоксифіноліл-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,00г, 2,90ммоль) в дихлорметані (20мл) додавали трифтороцтову кислоту (4мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при даній температурі протягом 3год. і потім давали їй зігрітися до кімнатної температури. Суміш підлучували додаванням насиченого NaHCO_3 і екстрагували дихлорметаном (3×20мл). Об'єднаний органічний шар сушили (Na_2SO_4) і упарювали з отриманням третьої проміжної сполуки (0,70г, 99%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,98 (д, 2H), 7,58 (ушир, с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,22 (т, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,82 (м, 6H), 2,62 (т, 2H), 2,50 (дд, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,78 (м, 2H).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 2-метокси-8-піперазин-1-ілхінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,98 (д, 2H), 7,58 (ушир, с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,22 (т, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,82 (м, 6H), 2,62 (т, 2H), 2,50 (дд, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,78 (м, 2H).

Приклад А42' - Синтез 7-{4-[4-(2-етоксифіноліл-8-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Проміжну сполуку, 2-етокси-8-піперазин-1-ілхінолін, отримували таким чином. Вказану в заголовку сполуку отримували по методиці, детально описаній вище для 2-метокси-8-піперазин-1-ілхіноліну в прикладі А41'. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 9,30 (ушир, с, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 4,50 (кв., 2H), 3,80 (м, 4H), 3,60 (м, 4H), 1,50 (т, 3H).

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 2-етокси-8-піперазин-1-ілхінолін, з отриман-

ням вказаної в заголовку сполуки (0,27г, 80%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,98 (д, 1H), 7,60 (ушир, с, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,30 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,58 (т, 2H), 4,28 (т, 2H), 3,50 (ушир, с, 4H), 2,90 (т, 2H), 2,82 (м, 4H), 2,62 (т, 2H), 2,58 (т, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,50 (т, 3H); МС (ES): m/z : 476,25 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (точна маса: 475,26).

Приклад А43' - Синтез 7-{4-[4-(2-метоксифіноліл-5-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 5-бром-2-хлорхінолін, отримували таким чином. До розчину 5-бромхіноліну (8,13г, 39,27ммоль) в хлороформі (70мл) додавали пероксидову кислоту і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження суміш вливали в крижану воду і підлучували додаванням 4н. водного розчину NaOH до кінцевого рН 10. N-оксид екстрагували етилацетатом і сушили (Na_2SO_4). Розчинник випарювали з отриманням неочищеного продукту N-оксиду у вигляді білої твердої речовини (6,61г). До N-оксиду (5,20г, 23,31ммоль) при -10°C обережно додавали POCl_3 (40мл, високо екзотермічний). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10хв. і нагрівали при 100°C протягом 3 годин. Надмірний POCl_3 видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в дихлорметані, вливали в крижану воду і доводили рН до 8. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили і упарювали. Неочищений продукт очищали хроматографією (5% EtOAc/гексан) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,70г, 30%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,50 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H).

Другу проміжну сполуку, 5-бром-2-метоксифінолін, отримували таким чином. До суспензії 5-бром-2-хлорхіноліну (0,99г, 4,10ммоль) в метанолі (20мл) додавали NaOMe (0,27г, 4,73ммоль) і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випарювали і залишок розчиняли в етилацетаті (50мл). Органіку промивали водою (2×50мл), сушили (Na_2SO_4) і упарювали. Неочищений продукт очищали хроматографією (5% EtOAc/гексан) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді білих кристалів (0,79г, 82%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,40 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,00 (д, 1H), 4,10 (с, 3H).

Третю проміжну сполуку, 2-метокси-5-піперазин-1-ілхінолін, отримували таким чином. У висушену в печі колбу вводили в атмосфері азоту $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,03г, 0,13ммоль) і 2-(дифінолілфосфіно)біфеніл (0,045г, 0,13ммоль). Колбу вакуумували і знову наповнювали азотом. Наступні матеріали додавали в наступному порядку: дегазований толуол (10мл), 5-бром-2-метоксифінолін (0,76г, 3,23ммоль), 1-Вос-піперазин (0,72г, 3,87ммоль) і NaOtBu (0,43г, 4,52ммоль). Суміш перемішували при 80°C протягом 1,5год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли етилацетатом і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрува-

ли у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелі (10% EtOAc/гексан) з отриманням трет-бутилового ефіру 4-(2-метоксигінолін-5-іл)піперазин-1-карбонової кислоти у вигляді жовтуватої твердої речовини (0,73г, 66%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,35 (д, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,75 (м, 4H), 3,00 (м, 4H), 1,50 (с, 9H).

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(2-метоксигінолін-5-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,73г, 2,14ммоль) в дихлорметані (4,0мл) додавали трифтороцтову кислоту (16мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 3год. і протягом цього часу давали їй зігрітися до кімнатної температури. Суміш упарювали і залишок обробляли діетиловим ефіром. Осад відфільтровували і промивали ефіром з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,75г, 95%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 9,90 (ушир., s, 2H), 8,25 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,50 (м, 4H), 3,35 (м, 4H).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 2-метокси-5-піперазин-1-ілхінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,38г, 99%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,35 (д, 1H), 7,60 (ушир., с, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,25 (т, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,10 (ушир., с, 4H), 2,90 (т, 2H), 2,80 (ушир., с, 4H), 2,70 (т, 2H), 2,55 (т, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,78 (м, 2H).

Приклад А44' - Синтез 7-[4-(4-хінокалін-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, хінокалін-5-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти, отримували таким чином. До розчину хінокалін-5-олу (3,97г, 27,2ммоль, приготований у відповідності з [J. Org. Chem. 1951, 16, 438-442]) в CH_2Cl_2 (110мл), охолодженого до 0°C, додавали Et_3N (7,6мл, 54,3ммоль), а потім трифторметансульфоновий ангідрид (6,0мл, 35,4ммоль). Суміш (гхп) короткочасно димілася і її перемішували при 0°C протягом 1год. Реакційну суміш гасили насиченим NaHCO_3 при 0°C і нагрівали до кімнатної температури. Розділяли шари і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням оранжево-коричневої твердої речовини. Неочищений матеріал абсорбували на SiO_2 і очищали РХ (20% EtOAc/гексани) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді ясно-оранжевої твердої речовини (6,51г, 23,4ммоль, 86%). МС: АРСІ: М+1: 279,0 (точна маса: 278,00).

Другу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-хінокалін-5-ілпіперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. Розчин хінокалін-5-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти (4,23г, 15,2ммоль) в сухому DME (30мл) дегазували протягом 10хв. продуванням розчину азотом. Отриманий розчин потім додавали через канюлю в колбу, що містить Вос-піперазин (3,54г, 19,00ммоль), K_3PO_4 (4,52г, 21,3ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (348мг, 0,380ммоль, 2,5мол.%) і 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл (227мг, 0,760ммоль, 5мол.%) в атмосфері азоту. Реакційну суміш на-

грівали при 80°C протягом ночі (20год.). МС показала великий пік продукту. Реакційній суміші давали вихолоннути до кімнатної температури і додавали Et_2O . Суміш фільтрували через целіт, промиваючи Et_2O . Фільтрат промивали 0,5М лимонною кислотою (2 рази, для видалення надмірного Вос-піперазину) і один раз насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням темно-червоного масла. Очищення РХ (40% EtOAc/гексани) дало продукт у вигляді червоного масла, яке утворювалося на насосі (2,68г, 8,52ммоль, 56%). МС: АРСІ: М+1: 315,2 (точна маса: 314,17).

Третю проміжну сполуку, 5-піперазин-1-ілхінокалін, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-хінокалін-5-ілпіперазин-1-карбонової кислоти (2,65г, 8,43ммоль) в CH_2Cl_2 (15мл), охолодженого до 0°C, додавали ТФО (15мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 90хв. Суміш концентрували і ТФО, що залишилася, нейтралізували додаванням 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з 1% NH_4OH . Додавали SiO_2 і суміш концентрували. Очищення РХ (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з 1% NH_4OH) дало третю проміжну сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини (1,65г, 7,70ммоль, 91%). МС: АРСІ: М+1: 215,2 (точна маса: 214,12).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 5-піперазин-1-ілхінокалін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 433,3 (точна маса: 432,23).

Приклад А45' - Синтез 7-[4-[4-(2-диметиламінохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку (8-хлорхінолін-2-іл)диметиламін, отримували таким чином. До суспензії 2,8-дихлорхіноліну (5,00г, 25,2ммоль) в розчині вода/діоксан (69мл, 10:1) додавали водний розчин Na_2CO_3 (2н., 38мл, 76ммоль) і гідрохлорид диметиламіну (4,12г, 50,5ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 160°C протягом 1,5год. в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (2х), сушили (Na_2SO_4) і упарювали і неочищений продукт очищали хроматографією (2-20% EtOAc/гексани) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини (4,22г, 81%). МС: АРСІ: М+1: 207,0 (точна маса: 206,06).

Другу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(2-диметиламінохінолін-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. У висушену в печі колбу вводили в атмосфері азоту $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,111г, 0,121ммоль) і (2'-дициклогексилфосфаніл)біфеніл-2-іл)диметиламін (0,190г, 0,484ммоль). Колбу вакуумували, наповнювали азотом і потім наступні матеріали додавали у вказаному порядку: дегазований толуол (14мл), (8-хлорхінолін-2-іл)диметиламін (1,00г, 5,14ммоль), 1-Вос-піперазин (1,80г, 9,68ммоль) і Cs_2CO_3 (2,21г, 6,77ммоль). Суміш перемішували при 105°C протягом 19год. Додавали ще 5мол.% каталізатора і продовжували нагрівання протягом ще 18год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли і фільтрували через

шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (3-40% EtOAc/гексан) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді жовтої піни (1,26г, 73%). МС: АРСІ: М+1: 357,2 (точна маса: 356,22).

Третю проміжну сполуку, диметил-(8-піперазин-1-ілхінолін-2-іл)амін, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-(2-диметиламінохінолін-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,244г, 3,63ммоль) в дихлорметані (35мл) додавали трифтороцтову кислоту (10мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при даній температурі протягом 1,5год. і потім давали зігрітися до кімнатної температури. Летючі речовини видаляли у вакуумі і неочищене масло розчиняли в CH₂Cl₂ і промивали 2н. КОН, сушили (Na₂SO₄) і упарювали з отриманням третьої проміжної сполуки (0,895г, >99%). МС: АРСІ: М+1: 257,1 (точна маса: 256,17).

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи диметил-(8-піперазин-1-ілхінолін-2-іл)амін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,314г; 79%). МС: АРСІ: М+1: 475,2 (точна маса: 474,27).

Приклад А46' - Синтез 7-{4-[4-(2-метиламінохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку (8-хлорхінолін-2-іл)метиламін, отримували таким чином. До суспензії 2,8-дихлорхіноліну (5,00г, 25,2ммоль) в розчині вода/діоксан (69мл, 10:1) додавали водний розчин Na₂CO₃ (2н., 25,2мл, 50,5ммоль) і водний метиламін (40% мас/мас, 5,4г, 63ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 160°C протягом 1,5год. в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш екстрагували CH₂Cl₂ (2х), сушили (Na₂SO₄) і упарювали і неочищений продукт очищали хроматографією (2-20% EtOAc/гексан) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (3,69г, 76%). МС: АРСІ: М+1: 193,0 (точна маса: 192,05).

Другу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(2-метиламінохінолін-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. У висушену в печі колбу вводили в атмосфері азоту Pd₂(dba)₃ (0,238г, 0,260ммоль) і (2'-дициклогексилфосфанілбифеніл-2-іл)диметиламін (0,409г, 1,04ммоль). Колбу вакуумували, наповнювали азотом і потім наступні матеріали додавали у вказаному порядку: дегазований толуол (30мл), (8-хлорхінолін-2-іл)метиламін (2,00г, 10,4ммоль), 1-Вос-піперазин (3,87г, 20,8ммоль) і Cs₂CO₃ (4,74г, 14,5ммоль). Суміш перемішували при 105°C протягом 19год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (3-50% EtOAc/гексан) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді ясно-оранжевого масла (0,751г, 21%). МС: АРСІ: М+1: 343,3 (точна маса: 342,21).

Третю проміжну сполуку, диметил-(8-піперазин-1-ілхінолін-2-іл)амін, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-(2-

метиламінохінолін-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,751г, 2,19ммоль) в дихлорметані (29мл) додавали трифтороцтову кислоту (10мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при даній температурі протягом 1год. і потім давали зігрітися до кімнатної температури. Летючі речовини видаляли у вакуумі і неочищене масло розчиняли в CH₂Cl₂ і промивали 2н. КОН, сушили (Na₂SO₄) і упарювали з отриманням третьої проміжної сполуки (0,510г, 96%). МС: АРСІ: М+1: 243,1 (точна маса: 242,15).

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи метил-(8-піперазин-1-ілхінолін-2-іл)амін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,081г; 28%). МС: АРСІ: М+1: 461,3 (точна маса: 460,26).

Приклад А47' - Синтез 7-{4-[4-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

По методиці, подібній методиці інших прикладів вище, гідрохлорид 8-піперазин-1-іл-1Н-хінолін-2-ону [Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 2100-2110] зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 448,2 (точна маса: 447,23).

Приклад А48' - Синтез 7-{4-[4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

По методиці, подібній методиці інших прикладів вище, гідрохлорид 8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-1Н-хінолін-2-ону [Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 2100-2110] зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 450,2 (точна маса: 449,24).

Приклад А49' - Синтез 7-{4-[4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. До дихлорметану (75мл) додавали гідрохлорид 8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-1Н-хінолін-2-ону (10,8ммоль), діізопропілетиламін (1,95мл, 11,2ммоль) і ди-трет-бутилкарбонат (9,20г, 9,33ммоль) з подальшим перемішуванням протягом 16 годин при 25°C. Суміш промивали послідовно 1н. лимонною кислотою, насиченим бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали з отриманням першої проміжної сполуки (2,78г), т. пл. 117-178°C.

Другу проміжну сполуку, гідрохлорид 1-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-1Н-хінолін-2-ону, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (2,5г, 7,54ммоль) в ТГФ (45мл), охолодженого до -50°C, додавали розчин трет-бутоксиду калію, 1М в ТГФ (8,3мл, 8,30ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин, дода-

вали метилйодид (0,47мл, 7,54ммоль) з подальшим перемішуванням протягом 16 годин при 25°C. Суміш упарювали і залишок розчиняли в дихлорметані. Розчин промивали послідовно 1н. лимонною кислотою, насиченим бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали з отриманням білої піни, яку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом дихлорметану і етилацетату. Упарювання відповідних фракцій дало трет-бутиловий ефір 4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (2,1г).

До суміші дихлорметану (45мл) і діетилового ефіру (5мл) додавали трет-бутиловий ефір 4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-8-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (2,1г, 6,08ммоль), а потім її періодично продували безводним газоподібним HCl протягом декількох годин, поки не був витрачений початковий матеріал. Суміш упарювали до твердої речовини, розтирали в діетиловому ефірі і сушили у вакуумі з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,75г).

По методиці, подібній методиці інших прикладів вище, гідрохлорид 1-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-1H-хінолін-2-ону зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: APCI: M+1: 464,6 (точна маса: 463,26).

Приклад В1' - Синтез 7-[4-(4-хроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 2-бензилокси-7-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]-[1,8]нафтиридин, отримували наступним чином. До розчину 4-(тетрагідропіран-2-ілокси)-1-бутанолу (3,27г, 18,8ммоль, 1,2екв.) в ТГФ (20мл), охолодженого до 0°C, додавали KO^tBu (1Mb ТГФ, 18мл, 18ммоль, 1,15екв.). Розчин перемішували при 0°C протягом 20хв. і потім додавали через канюлю до суспензії 2-бензилокси-7-хлор-[1,8]нафтиридину (4,24г, 15,66ммоль) в ТГФ (50мл), охолодженої до 0°C. Реакційна суміш ставала оранжевою і гомогенною. Після 30хв. знаходження при 0°C додавали насичений NH₄Cl і H₂O для гасіння реакційної суміші. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃, H₂O і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищений продукт абсорбували на SiO₂ і очищали рідинною хроматографією (20-30% EtOAc/гексани) з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді блідо-жовтого масла (3,71г, 9,08ммоль, 58%). МС: APCI: M+1: 409,2 (точна маса: 408,20).

Другу проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксид)-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. 2-Бензилокси-7-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]-[1,8]нафтиридин (620мг, 1,52ммоль) гідрували з використанням 5% Pd/C в MeOH протягом 40хв. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в EtOH (5мл) і додавали

PPTS (25мг, 0,10ммоль). Суміш нагрівали при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і очищали рідинною хроматографією (6% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (282мг, 1,20ммоль, 79%). МС: APCI: M+1: 235,1 (точна маса: 234,10).

Дану проміжну сполуку також отримували з використанням наступної процедури. До суспензії 60% NaN (83,6г, 2,09ммоль) в NMP (1л) додавали сухий 1,4-бутандіол (300мл, 3,39ммоль, концентрували з толуолу) по краплях для регулювання пінності. Температуру реакційної суміші підвищували до 50°C і суміш перемішували при 60°C протягом 15хв. Додавали 7-хлор-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (146г, 0,813ммоль) при перемішуванні і реакційну суміш нагрівали при 68°C протягом 20год. Додавали CH₃CN (5л) і суміш фільтрували і осад від фільтрування промивали CH₃CN (500мл) і ТГФ (500мл). Осад від фільтрування знову суспендували ТГФ (3л) і додавали 3н. HCl в MeOH (290мл, 0,870ммоль). Суміш нагрівали при 60°C протягом 1год. і потім фільтрували через целіт, промиваючи ТГФ (1л). Фільтрат концентрували до об'єму 500мл і додавали ТГФ (1,5л), Darco (10г) і магнезол (100мл). Суміш перемішували при 40°C протягом 30хв. і потім фільтрували, промиваючи ТГФ (500мл). Фільтрат концентрували до 500мл, додавали CH₃CN і суміш концентрували до 1л. Отриману тверду речовину фільтрували, промивали CH₃CN (200мл) і Et₂O (300мл) і сушили при 50°C з отриманням другої проміжної сполуки (101г, 53%). Фільтрат при стоянні дав додаткові кристали, які збирали фільтруванням, промивали і сушили, як описано вище, з отриманням додаткової другої проміжної сполуки (17г, загальний вихід 62%).

Третю проміжну сполуку, 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином, використовуючи окислення по Сверну. До розчину оксалілхлориду (0,12мл, 1,32ммоль, 1,1екв.) в CH₂Cl₂ (2,5мл), охолодженого до -78°C, додавали ДМСО (0,18мл, 2,6ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5хв. і потім додавали 7-(4-гідроксибутоксид)-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (282мг, 1,20ммоль) у вигляді розчину в CH₂Cl₂ (4,5мл) і ДМСО (1,2мл) через канюлю протягом 5хв. ДМСО необхідний для розчинення спирту. Реакційну суміш перемішували протягом 15хв. і додавали Et₃N (0,83мл, 6,0ммоль, 5екв.). Реакційна суміш мутніла. Реакційній суміші давали можливість перемішуватися при -78°C протягом 10хв. і потім зігрілися до кімнатної температури. Після 30хв. знаходження при кімнатній температурі додавали H₂O і суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді ясно-коричневого масла (340мг), яке використовували в наступній реакції. МС: APCI: M+1: 233,1 (точна маса: 232,08).

Використання IBX окислення: до розчину 7-(4-гідроксибутоксид)-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону (223мг, 0,952ммоль) в ДМСО (3мл) додавали розчин IBX (400мг, 1,43ммоль) в ДМСО (4,8мл, 0,3М). Реакційну суміш перемішували при кімнат-

ній температурі протягом 6 год., охолоджували до 0°C і гасили 5% NaHCO₃. Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (4×). Органічний шар промивали 5% NaHCO₃, сушили над MgSO₄ і концентрували з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини (175 мг, 0,754 ммоль, 79%). МС: АРСІ: М+1: 233,1 (точна маса: 232,08).

Суміш 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (300 мг, 1,29 ммоль) і біс-гідрохлориду 1-хроман-8-ілпіперазину (395 мг, 1,36 ммоль) суспендували в суміші DCE (8 мл)/ДМФА (1 мл) і додавали Et₃N (0,54 мл, 3,88 ммоль). Через приблизно 10 хв. додавали NaBH(OAc)₃ (356 мг, 1,68 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакцію гасили насиченим NaHCO₃ і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (5% MeOH/CH₂Cl₂ з 0,5% NH₄OH) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (364 мг, 0,838 ммоль, 65%). Піну розчиняли в суміші ТГФ/Et₂O і додавали 1 н. HCl в Et₂O (0,84 мл). Отриманий осад збирали фільтруванням, промивали Et₂O і сушили з отриманням білої твердої речовини (368 мг). МС: АРСІ: М+1: 435,2 (точна маса: 434,23).

Приклад В2' - Синтез 7-[4-[4-(2,2-диметил-2Н-хромен-8-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-(2,2-диметил-2Н-хромен-8-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 461,2 (точна маса: 460,25).

Приклад В3' - Синтез 7-[4-[4-(2,2-диметилхроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-(2,2-диметилхроман-8-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 463,2 (точна маса: 462,26).

Приклад В4' - Синтез 7-[4-[4-(2-метил-2Н-хромен-8-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-(2-метил-2Н-хромен-8-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 447,3 (точна маса: 446,23).

Приклад В5' - Синтез 7-[4-[4-(2-метилхроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-(2-метилхроман-8-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 449,3 (точна маса: 448,25).

Приклад В6' - Синтез 7-[4-[4-(спіро[хромен-2,1'-циклопентан]-8-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-спіро[хромен-2,1'-циклопентан]-8-ілпіперазин, з отриманням

вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 487,2 (точна маса: 486,26).

Приклад В7' - Синтез 7-[4-[4-(3,4-дигідроспіро[хромен-2,1'-циклопентан]-8-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-(3,4-дигідроспіро[хромен-2,1'-циклопентан]-8-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 489,3 (точна маса: 488,28).

Приклад В8' - Синтез 7-[4-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 421,2 (точна маса: 420,22).

Приклад В9' - Синтез 7-[4-[4-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 449,2 (точна маса: 448,25).

Приклад В10' - Синтез 7-[4-[4-хромен-5-ілпіперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-хромен-5-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 435,3 (точна маса: 434,23).

Приклад В11' - Синтез 7-[4-[4-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-(2,3-дигідробензофуран-4-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 421,2 (точна маса: 420,22).

Приклад В12' - Синтез 7-[4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 437,2 (точна маса: 436,21).

Приклад В13' - Синтез 7-[4-[4-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 459,2 (точна маса: 458,18).

Приклад В14' - Синтез 7-[4-[4-(1,3-дигідрізобензофуран-4-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

До суспензії 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,257 г, 1,107 ммоль, 1 екв.) і 1-(1,3-

Дигідроізобензофуран-4-іл)піперазину (0,204г, 0,998ммоль, 1екв.) в дихлоретані (5мл) додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,433г, 2,043ммоль, 1,84екв.). Зависі давали можливість перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі (18год.). Суміш розбавляли EtOAc і гасили насиченим NaHCO_3 . Органічну фазу потім промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) і подальше утворення HCl солі з використанням 1н. HCl в ефірі дали вказану в заголовку сполуку (0,064г, 12%). Аналізом на CHN знайдено: С, 64,37; Н, 6,54; N, 12,13. Вказані дані обчислені для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 \times 0,74\text{HCl}$.

Приклад В15' - Синтез 7-{4-[4-(4-оксохроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 8-піперазин-1-ілхроман-4-он, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,22г, 48%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 9,00 (ушир, с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,60 (м, 2Н), 7,10 (д, 1Н), 7,00 (т, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,50 (д, 1Н), 4,60 (т, 2Н), 4,40 (т, 2Н), 3,10 (ушир, с, 4Н), 2,80-2,40 (м, 8Н), 1,90-1,70 (м, 4Н).

Приклад В16' - Синтез 7-{4-[4-(3,3-диметил-4-оксохроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 3,3-диметил-8-піперазин-1-ілхроман-4-он, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,30г, 55%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 9,90 (ушир, с, 1Н), 7,71 (д, 1Н), 7,63 (д, 1Н), 7,60-7,58 (м, 1Н), 7,10 (д, 1Н), 6,98-6,94 (м, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 4,20 (т, 2Н), 4,22 (с, 2Н), 3,12 (ушир, с, 4Н), 2,72 (ушир, с, 4Н), 2,52 (т, 2Н), 1,87-1,71 (м, 4Н), 1,21 (с, 6Н).

Приклад В17' - Синтез 7-{4-[4-(3,3-диметилхроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-(3,3-диметилхроман-8-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,30г, 54%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 9,39 (ушир, с, 1Н), 7,71 (д, 1Н), 7,63 (д, 1Н), 6,80-6,78 (м, 2Н), 6,71-6,69 (м, 1Н), 6,58 (д, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 4,38 (т, 2Н), 3,82 (с, 2Н), 3,09 (ушир, с, 4Н), 2,69 (ушир, с, 4Н), 2,55 (с, 2Н), 2,48 (т, 2Н), 1,86-1,66 (м, 6Н), 1,02 (с, 6Н).

Приклад В18' - Синтез 7-{4-[4-ізохроман-5-ілпіперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-ізохроман-5-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 9,05 (ушир, с, 1Н), 7,72 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 1Н), 7,63 (д, $J=9,7\text{Гц}$, 1Н), 7,16 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 1Н), 6,92 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1Н), 6,72 (д, $J=7,3\text{Гц}$, 1Н), 6,60 (дд, $J=1,0\text{Гц}$, $J=8,3\text{Гц}$, 1Н), 6,52 (д, $J=9,8\text{Гц}$, 1Н), 4,80 (с, 2Н), 4,39 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 2Н), 3,93 (т, $J=5,8\text{Гц}$, 2Н), 2,96 (ушир, с, 4Н), 2,81 (т, $J=5,4\text{Гц}$, 2Н), 2,63 (ушир, с, 2Н), 2,49 (с, 2Н), 1,87-1,82 (м, 2Н), 1,72-1,61 (м, 2Н). МС (ES) m/z , 435,23 ($M+1$)⁺ (точна маса: 434,23).

Приклад В19' - Синтез 7-{4-(4-ізохроман-8-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-ізохроман-8-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 9,14 (ушир, с, 1Н), 7,72 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 1Н), 7,63 (д, $J=9,2\text{Гц}$, 1Н), 7,16 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 1Н), 6,94 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1Н), 6,88 (д, $J=7,3\text{Гц}$, 1Н), 6,60 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1Н), 6,52 (д, $J=9,2\text{Гц}$, 1Н), 4,78 (с, 2Н), 4,39 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 2Н), 3,96 (т, $J=5,9\text{Гц}$, 2Н), 2,91-2,86 (м, 4Н), 2,61 (ушир, с, 2Н), 2,50 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 2Н), 1,88-1,81 (м, 2Н), 1,75-1,68 (м, 2Н). МС (ES) m/z 435,23 ($M+1$)⁺ (точна маса: 434,23).

Приклад В20' - Синтез 7-{4-[4-(3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-6-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

По методиці, подібній до методиці інших прикладів вище, гідрохлорид 1-(3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-6-іл)піперазину [J. Med. Chem. 1988, 31, 1934-1940] зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: $M+1$: 451,2 (точна маса: 450,23).

Приклад В21' - Синтез 7-{4-(4-хінолін-8-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 8-піперазин-1-ілхінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: $M+1$: 430,3 (точна маса: 429,22).

Приклад В22' - Синтез 7-{4-(4-хінолін-5-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 5-піперазин-1-ілхінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: $M+1$: 430,2 (точна маса: 429,22).

Приклад В23' - Синтез 7-{4-(4-хіноксалін-5-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 5-піперазин-1-ілхіноксалін з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: $M+1$: 431,2 (точна маса: 430,21).

Приклад В24' - Синтез 7-{4-[4-(1Н-індол-4-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 4-піперазин-1-іл-1Н-індол, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: $M+1$: 418,2 (точна маса: 417,22).

Приклад В25' - Синтез 7-{4-(4-бензо[*b*]тіофен-4-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-бензо[*b*]тіофен-4-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: $M+1$: 435,2 (точна маса: 434,18).

Приклад В26' - Синтез 7-[4-(4-бензофуран-7-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-бензофуран-7-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 419,2 (точна маса: 418,20).

Приклад В27' - Синтез 7-{4-[4-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-хінолін-5-ілпіперазин-1-карбонової кислоти (3,0г, 9,58ммоль), що перемішується в метанолі (60мл), охолодженого до 5°C, додавали гексагідрат хлориду нікеля (2,28г, 9,58ммоль) і борогідрид натрію (1,45г, 38,3ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і гасили насиченим розчином хлориду амонію. Додавали етилацетат (100мл) і органічний шар відділяли. Водний шар повторно екстрагували етилацетатом (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили (Na₂SO₄) і видаляли у вакуумі розчинник. Залишок очищали SiO₂ хроматографією, використовуючи суміш гексани-етилацетат (2:1) як елюент, з отриманням першої проміжної сполуки (1,82г, 53%) у вигляді твердої речовини. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 6,95 (м, 1Н), 6,38 (д, 1Н), 6,25 (д, 1Н), 3,58 (ушир, с, 4Н), 3,30 (т, 2Н), 2,84 (ушир, с, 4Н), 2,72 (т, 2Н), 1,88 (м, 2Н), 1,45 (с, 9Н).

Другу проміжну сполуку, трет-бутиловий ефір 4-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, отримували таким чином. До перемішаного розчину трет-бутилового ефіру 4-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,38г, 4,35ммоль) в дихлорметані (30мл) при 0°C додавали триетиламін (0,79г, 7,83ммоль) і оцтовий ангідрид (0,67г, 6,53ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і розбавляли додатковим дихлорметаном (50мл). Додавали воду і органічний шар відділяли. Водний шар повторно екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили (Na₂SO₄) і видаляли у вакуумі розчинник. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани-етилацетат (1:2) як елюент, з отриманням другої проміжної сполуки (1,50г, 97%) у вигляді піни. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,20 (м, 1Н), 6,83 (ушир., 1Н), 6,80 (д, 1Н), 3,80 (т, 2Н), 3,50 (ушир, с, 4Н), 2,85 (ушир, с, 4Н), 2,62 (т, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 1,90 (т, 2Н), 1,50 (с, 9Н).

Третю проміжну сполуку, 1-(5-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)етанон, отримували таким чином. До розчину трет-бутилового ефіру 4-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,90г, 2,51ммоль) в дихлорметані (15мл), що перемішується, охолодженого до 0°C, додавали трифтороцтову кислоту (2,86г, 25,08ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом ночі і видаляли у вакуумі розчинник. Тверду речовину, що утворилася при додаванні діетилового ефіру відфільтровували з отриманням третьої проміжної сполуки (0,82г, 88%). ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 8,84 (ушир, с, 1Н), 7,20 (ушир, с, 2Н), 6,82 (д, 2Н), 3,64 (т, 2Н), 3,24 (ушир, с, 4Н), 3,08 (ушир, с, 4Н), 2,64 (т, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 1,80 (т, 2Н). МС ES: m/z 260,15 (М+Н)⁺ (точна маса: 259,17).

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-(5-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)етанон, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,92 (с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,18 (м, 1Н), 6,90 (м, 2Н), 6,60 (д, 1Н), 6,50 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,75 (т, 2Н), 2,95 (ушир, с, 4Н), 2,65 (ушир, с, 4Н), 2,50 (т, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 1,90 (м, 4Н), 1,70 (м, 2Н). МС ES: m/z 476,2 (М+Н)⁺ (точна маса: 475,26).

Приклад В28' - Синтез 7-{4-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-ілібутокси]-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-метил-5-піперазин-1-іл-1,2,3,4-тетрагідрохінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,75 (ушир, с, 1Н), 7,70 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,05 (т, 1Н), 6,62 (д, 1Н), 6,58 (д, 1Н), 6,42 (2Н), 4,40 (т, 2Н), 3,22 (т, 2Н), 2,95 (ушир, с, 4Н), 2,85 (с, 3Н), 2,80-2,45 (м, 8Н), 1,95-1,65 (6Н). МС ES: m/z 448,12 (М+Н)⁺ (точна маса: 447,26).

Приклад В29' - Синтез 7-{4-[4-(1-етил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-5-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 1-етил-5-піперазин-1-іл-1,2,3,4-тетрагідрохінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 12,80 (ушир, с, 1Н), 7,70 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,25 (м, 2Н), 7,05 (ушир, с, 1Н), 6,62 (д, 1Н), 6,59 (д, 1Н), 4,40 (м, 2Н), 3,65 (м, 4Н), 3,45 (м, 4Н), 3,25-3,00 (м, 8Н), 2,80 (м, 2Н), 2,25-1,85 (м, 4Н), 1,30 (т, 3Н). МС ES: m/z 462,12 (М+Н)⁺ (точна маса: 461,28).

Приклад В30' - Синтез 7-{4-[4-(2-метоксихінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 2-метокси-8-піперазин-1-ілхінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,73г, 92%). ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,00 (ушир., с, 1Н), 7,98 (д, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,62 (д, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 7,30 (т, 1Н), 7,10 (д, 1Н), 6,90 (д, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,50 (д, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 4,05 (с, 3Н), 3,50 (ушир, с, 4Н), 2,82 (м, 6Н), 2,68 (т, 2Н), 2,50 (дд, 2Н), 1,82 (м, 2Н), 1,78 (м, 2Н).

Приклад В31' - Синтез 7-{4-[4-(2-етоксихінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокси}-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 2-етокси-8-піперазин-1-ілхінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,06 (ушир, с, 1Н), 7,98 (д, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,62 (д, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 7,30 (т, 1Н), 7,10 (д, 1Н), 6,90

(д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 4,58 (т, 2H), 4,40 (т, 2H), 3,50 (ушир, с, 4H), 2,82 (м, 4H), 2,58 (т, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,60 (т, 3H); МС (ES): m/z: 474,26 (M+H)⁺ (точна маса: 473,24).

Приклад В32' - Синтез 7-{4-[4-(2-диметиламінохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксиді-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи диметил-(8-піперазин-1-ілхінолін-2-іл)амін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,144 г; 51%). МС: АРСІ: М+1: 473,2 (точна маса: 472,26).

Приклад В33' - Синтез 7-{4-[4-(2-метиламінохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксиді-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи метил-(8-піперазин-1-ілхінолін-2-іл)амін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,282г; 70%). МС: АРСІ: М+1: 459,3 (точна маса: 458,24).

Приклад В34' - Синтез 7-{4-[4-(3-фторхінолін-5-іл)піперазин-1-іл]бутоксиді-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 3-фтор-5-піперазин-1-ілхінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (433мг, 66%). ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 12,00 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,64 (т, 1H), 7,24 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,40 (т, 2H), 3,05-2,90 (м, 4H), 2,80-2,60 (м, 4H), 2,44 (т, 2H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 2H). МС ES+448,23 (M+H)⁺ (точна маса: 447,21).

Приклад В35' - Синтез 7-{4-[4-(3-фторхінолін-8-ил)піперазин-1-іл]бутоксиді-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 3-фтор-8-піперазин-1-ілхінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (420мг, 66%). МС ES+ 448,16 (M+1)⁺ (точна маса: 447,21).

Приклад В36' - Синтез 7-{4-[4-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксиді-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

По методиці, подібній методиці інших прикладів вище, гідрохлорид 8-піперазин-1-іл-1H-хінолін-2-ону [Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 2100-2110] зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 446,2 (точна маса: 445,21).

Приклад В37' - Синтез 7-{4-[4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксиді-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

По методиці, подібній методиці інших прикладів вище, гідрохлорид 8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-1H-хінолін-2-ону [Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 2100-2110] зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 448,3 (точна маса: 447,23).

Приклад В38' - Синтез 7-(4-[4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксиді-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

По методиці, подібній методиці інших прикладів вище, гідрохлорид 1-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-1H-хінолін-2-ону зв'язували відновним амінуванням з 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом з подальшими типовою обробкою і очищенням з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: АРСІ: М+1: 462,2 (точна маса: 461,24).

Приклад В39' - Синтез 7-[4-(4-бензо[1,2,5]оксадіазол-4-ілпіперазин-1-іл]бутоксиді-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи гідрохлорид 4-піперазин-1-ілбензо[1,2,5]оксадіазолу [Vogel, Martin; Karst, Uwe. (2001), патент Німеччини №19936731], з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,161г; 45%). МС: АРСІ: М+1: 421,2 (точна маса: 420,19).

Приклад В40' - Синтез 7-[4-(4-бензо[1,2,5]тіадіазол-4-ілпіперазин-1-іл]бутоксиді-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування з прикладу В1', використовуючи 4-піперазин-1-ілбензо[1,2,5]тіадіазол [Lowe, John A., III.; Nagel, Arthur A. (1989), патент США №4831031], з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,336г; 60%). МС: АРСІ: М+1: 439,2 (точна маса: 438,17).

Приклад В41' - Синтез 7-{4-[4-(2-трифторметил-3H-бензімідазол-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксиді-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

До суспензії 4-(7-оксо-7,8-дигідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду (0,211г, 0,908ммоль, 1,29екв.) і 4-піперазин-1-іл-2-трифторметил-1H-бензімідазолу (0,190г, 0,703ммоль, 1екв.) в дихлоретані (5мл) додавали NaBH(OAc)₃ (0,558г, 2,631ммоль, 3,74екв.). Зависі давали можливість перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі (18год.). Суміш розбавляли EtOAc і гасили насиченим NaHCO₃. Органічну фазу потім промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (2% MeOH/CH₂Cl₂) і подальше утворення HCl солі з використанням 1н. HCl в ефірі дали вказану в заголовку сполуку (0,230г, 62%). МС: АРСІ: М+1: 487,1 (точна маса: 486,20).

Приклад С1' - Синтез 4,4-диметил-7-[4-(4-хінолін-8-ілпіперазин-1-іл)бутоксиді-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, (6-амінопіридин-2-іл)амід 3-метилбут-3-енової кислоти, отримували таким чином. 2,5-Діамінопіридин (70г, 0,641моль) розчиняли в 2100мл ТГФ в 5л 4-горлій колбі, забезпеченій механічною мішалкою, лінією введення N₂ і 500мл крапельною лійкою. У реакційну колбу додавали Et₃N (447мл, 5екв.), 3,3-Диметилакрилоїлхлорид (76г, 0,641моль) розбавляли 700мл ТГФ і отриманий розчин додавали по краплях в реакційну колбу. Помірний екзотермічний ефект, що спостерігався, регулювали за допомогою бані з крижаною водою для підтримки температури <15°C. Після того як додавання закінчували, реакційній суміші давали зігрітись до

кімнатної температури і перемішували її в атмосфері N_2 протягом 1,5 год. Реакційну суміш концентрували і додавали CH_2Cl_2 . Розчин CH_2Cl_2 промивали H_2O і водний шар піддавали зворотному екстрагуванню CH_2Cl_2 . Органічні шари змішували і сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували до масла. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією з використанням градієнтної пересувної фази 10%-30% EtOAc в гексанах. Всі фракції, що містили необхідний продукт, об'єднували і концентрували до масла. ЯМР-аналіз продукту показував, що продукт був сумішшю (1:1) 2 ізомерів, альфа-, бета-ненасиченого і бета-, гамма-ненасиченого ізомерів, що дають першу проміжну сполуку (90,0г, 0,47моль, 73%). МС: APCI: M+1: 192,0 (точна маса: 191,11).

Другу проміжну сполуку, 7-аміно-4,4-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. (6-Амінопіридин-2-іл)амід 3-метилбут-3-єнової кислоти (49,2г, 0,26моль) розчиняли в 500мл CH_2Cl_2 в 1000-мл 3-горлій колбі, забезпеченій механічною мішалкою, 125-мл крапельною лійкою і термopарою. У колбу додавали по краплях при перемішуванні $MeSO_3H$ (50мл, 0,78моль). При додаванні регулювали за допомогою бані з крижаною водою екзотермічний ефект для підтримки температури $<20^\circ C$. Суміші давали можливість перемішуватися протягом 15хвилин. $AlCl_3$ (274г, 2,08моль) суспендували в 1500мл CH_2Cl_2 в 5-л 4-горлій колбі, забезпеченій механічною мішалкою, 1000-мл крапельною лійкою, лінією введення N_2 і термopарою. До отриманої суспензії додавали по краплях розчин амідю. Екзотермічний ефект від додавання знову регулювали для підтримки температури $<20^\circ C$ за допомогою бані з крижаною водою. Реакційній суміші давали зігрітися до кімнатної температури і перемішуватися протягом ночі. Реакція спожила весь бета-, гамма-ненасичений ізомер і вважалася закінченою. Реакційну суміш повільно виливали на лід для зворотного гасіння. Погашену суміш доводили до pH 8-10 додаванням 2н. KOH. Солі випадали з розчину в осад і насичували водну фазу. Суспензію переносили в ділильну лійку і екстрагували два рази сумішшю 100:8:1 CH_2Cl_2 :EtOH: NH_4OH . Органічні шари змішували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували до неочищеної твердої речовини. Тверду речовину розтирали в EtOAc і фільтрували. Отримані тверді частинки були чистою другою проміжною сполукою (22,4г, 0,117моль, 46%). МС: APCI: M+1: 192,2 (точна маса: 191,11).

Третю проміжну сполуку, 7-фтор-4,4-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. HF-піридин (100мл) охолоджували до $-42^\circ C$ в 1000мл HDPE бутлі, використовуючи баню з CH_3CN і сухим льодом. При енергійному перемішуванні додавали порціями 7-аміно-4,4-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (24,6г, 0,129моль). По закінченні вищеприписаного додавання додавали порціями $NaNO_2$ (8,9г, 0,1291моль). Значні екзотермічні ефекти спостерігалися під час того й іншого додавань. Реакційній суміші потім давали зігрітися до $0^\circ C$ і перемішуватися протягом 2 год.

Реакційну суміш гасили в 4л HDPE бутлі, наповненому льодом. Потім водну завись нейтралізували з використанням 2н. KOH. Отриманий водний розчин тричі екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували досуха. Надмірний піридин азеотропували з гептаном. Продукт сушили у вакуумі (2мм рт. стовпа) протягом 3 год. Третю проміжну сполуку було виділено у вигляді білого порошку (23,06г, 0,119моль, 92%). МС: APCI: M+1: 195,1 (точна маса: 194,09).

Четверту проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутокс)-4,4-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. 7-Фтор-4,4-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (5,09г, 26,2ммоль) і бутан-1,4-діол (11,81г, 131,0ммоль) змішували у висушеній 2-горлій колбі в атмосфері N_2 . NMP (50мл) додавали і розчин нагрівали на масляній бані до $70^\circ C$ протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали в крижану воду. Тверду речовину, що утворилася при цьому, збирали і розтирали в ацетонітрилі з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді рудувато-коричневого порошку (1,72г). Матковий розчин екстрагували CH_2Cl_2 , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і очищали MPLC (градієнт від 100% CH_2Cl_2 до 100% етилацетату). Сполуки виділяли у вигляді суміші побічних продуктів діолу. Четверту проміжну сполуку отримували у вигляді прозорих кристалів (1,09г) перекристалізацією з ацетонітрилу і ще 340мг отримували другою перекристалізацією. Продукти змішували з отриманням в результаті 3,15г четвертої проміжної сполуки (11,9ммоль, 45,5%). МС: APCI: M+1: 265,1 (точна маса: 264,15).

П'яту проміжну сполуку, 4-(5,5-диметил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. 7-(4-гідроксибутокс)-4,4-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-он (1,72г, 6,51ммоль) розчиняли в етилацетаті (50мл, 0,14М розчин) і додавали IBX (13г, 46,4ммоль). Суспензію занурювали в масляну ванну при $80^\circ C$ і енергійно перемішували з використанням зворотного холодильника. Через 1,5 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням п'ятої проміжної сполуки у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (1,62г, 6,18ммоль, 95%). МС: APCI: M+1: 263,1 (точна маса: 262,13).

Нафтиридинони прикладів C1'-C6' синтезували в комбінаторному бібліотечному форматі відновним амінуванням відповідних піперазино-вих початкових матеріалів з 4-(5,5-диметил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегідом по наступній загальній методиці.

Альдегід (0,3ммоль) і піперазин (60,306ммоль) змішували в метиленхлориді і перемішували у флаконі понад сит протягом 10хв. Триацетоксиборогідрид натрію (0,42ммоль) додавали і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакцію гасили повільним додаванням води і потім суміш фільтрували. Залишок розподіляли між CH_2Cl_2 і водою і органічний шар концентру-

вали. Очищення рідинною хроматографією (MPLC), градієнт від 100% CH_2Cl_2 до 100% 10% MeOH в CH_2Cl_2 розчині) дало вказану в заголовку сполуку. Кінцеві продукти перетворювали в хлороводневі солі обробкою розчином насиченої HCl в MeOH.

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді піни (207мг, 0,451ммоль, 75,1%). MS: APCI: M+1: 460,2 (точна маса: 459,26).

Приклад C2' - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (91мг, 0,195ммоль, 39,2%). MS: APCI: M+1: 467,2 (точна маса: 466,26).

Приклад C3' - Синтез 4,4-диметил-7-{4-[4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді хлороводневої солі (101мг, 0,196ммоль, 25,7%). MS: APCI: M+1: 478,3 (точна маса: 477,27).

Приклад C4' - Синтез 4,4-диметил-7-{4-[4-(2-оксо-1,2-дигідрокінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді хлороводневої солі (140мг, 0,273ммоль, 35,8%). MS: APCI: M+1: 476,2 (точна маса: 475,26).

Приклад C5' - Синтез 7-{4-[4-бензофуран-7-ілпіперазин-1-іл]бутоксид}-4,4-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді хлороводневої солі (105мг, 0,216ммоль, 28,4%). MS: APCI: M+1: 449,3 (точна маса: 448,25).

Приклад C6' - Синтез 7-{4-[4-хроман-8-ілпіперазин-1-іл]бутоксид}-4,4-диметил-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (221мг, 0,476ммоль, 56,7%). MS: APCI: M+1: 465,2 (точна маса: 464,28).

Приклад P1' - Синтез 6-фтор-7-{4-[4-хінолін-8-ілпіперазин-1-іл]бутоксид}-3,4-дигідро-1H-[1,8]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 6-(4-бензилоксидбутоксид)-2-хлор-5-фторнікотинонітрил, отримували таким чином. До розчину 4-бензилоксид-1-бутанолу (19,44г, 108ммоль) в ТГФ (200мл), охолодженого до -40°C , додавали 1М KO^tBu в ТГФ (108мл, 108ммоль). Суміш перемішували протягом 5хв. при -10°C і потім додавали до розчину 2,6-дихлор-5-фторнікотинонітрилу (20,0г, 105ммоль) в ТГФ (300мл), охолодженого до -70°C , протягом 25хв. Суміш ставала коричнювато-жовтою з деякою каламутністю. Реакційній суміші давали зігрітися до кімнатної температури протягом 2год. ТГФ випарювали і залишок розбавляли Et₂O. Суміш промивали водою, насиченим розчином солі, 1н. лимонною кислотою, водою і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували до масла. Масло розчиняли в суміші Et₂O/гексани і охолоджували в холодильнику протягом ночі.

Утворювалася кристалічна тверда речовина, яку збирали фільтруванням, промивали гексанами і сушили з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (17,0г). Фільтрат концентрували і очищали хроматографією на силікагелі (Biotage 40L, 0-6% EtOAc/гексани) з отриманням додаткової першої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (сумарно 26,9г, 80,4ммоль, 77%). MS: APCI: M+1: 335,1 (точна маса: 334,09).

Другу проміжну сполуку, 2-азидо-6-(4-бензилоксидбутоксид)-5-фторнікотинонітрил, отримували таким чином. До розчину 6-(4-бензилоксидбутоксид)-2-хлор-5-фторнікотинонітрилу (20,0г, 60,0ммоль) в ДМФА (40мл) додавали азид натрію (4,27г, 65,7ммоль) і суміш нагрівали при 70°C протягом ночі. Суміш вливали в Et₂O і промивали водою і насиченим розчином солі. Et₂O розчин пропускали через колонку Biotage 12M з силікагелем, сушили над MgSO₄ і активованим вугіллем і концентрували з отриманням масла (19,67г). Перекристалізація з суміші Et₂O/MeOH дала другу проміжну сполуку у вигляді твердої речовини (17,24г, 50,5ммоль, 84%). MS: APCI: M+1: (точна маса: 341,13).

Третю проміжну сполуку, 2-аміно-6-(4-бензилоксидбутоксид)-5-фторнікотинонітрил, отримували таким чином. До розчину 2-азидо-6-(4-бензилоксидбутоксид)-5-фторнікотинонітрилу (17,2г, 50,4ммоль) в MeOH (450мл) додавали гексаметилдисилтіан (19,0г, 106,5ммоль). Реакційна суміш виділяла газ, і через 15хв. утворювався осад. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім фільтрували для видалення сірки, що випала в осад. Суміш концентрували і потім знову розчиняли в Et₂O. Суміш фільтрували знову для видалення додаткової осажденної сірки. Фільтрат концентрували і перекристалізовували з суміші MeOH/гексани. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали сумішшю гексан/MeOH і сушили з отриманням третьої проміжної сполуки (13,74г, 43,57ммоль, 86%). MS: APCI: M+1: 316,4 (точна маса: 315,14).

Четверту проміжну сполуку, 2-аміно-6-(4-бензилоксидбутоксид)-5-фторпіридин-3-карбальдегід, отримували таким чином. До розчину 2-аміно-6-(4-бензилоксидбутоксид)-5-фторнікотинонітрилу (7,25г, 23,0ммоль) в ТГФ (40мл), охолодженого до 0°C , додавали DIBALH (1Mb ТГФ, 69мл, 69ммоль). Реакція закінчувалася через 5хв. Для гасіння реакційної суміші додавали охолоджену 2н. HCl дуже повільно (сильний екзотермічний ефект). Суміш утворювала червоний гелеподібний матеріал. Додавали Et₂O і розділяли шари. Органічний шар промивали насиченим розчином солі і насиченим NaHCO₃ і потім фільтрували через целіт. Все ще могла бути деяка кількість комплексного продукту алюмінію, тому органічний розчин знову промивали 2н. HCl, насиченим розчином солі, насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували з отриманням неочищеної четвертої проміжної сполуки у вигляді оранжевого масла (5,23г, 16,4ммоль, 71%). MS: APCI: M+1: 319,2 (точна маса: 318,14).

П'яту проміжну сполуку, етиловий ефір 3-[2-аміно-6-(4-бензилоксибутоксид)-5-фторпіридин-3-іл]акрилової кислоти, отримували таким чином. До розчину 2-аміно-6-(4-бензилоксибутоксид)-5-фторпіридин-3-карбальдегіду (5,23г, 16,4ммоль, неочищений продукт попередньої реакції) в ТГФ (50мл) додавали (карбетоксиметил)трифенілфосфоран (5,72г, 16,43ммоль) і розчин нагрівали при 67°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і залишок очищали рідинною хроматографією (Biotage 65M, 0-10% EtOAc/CH₂Cl₂) з отриманням п'ятої проміжної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (73%). МС: АРСІ: М+1: 389,4 (точна маса: 388,18).

Шосту проміжну сполуку, 7-(4-бензилоксибутоксид)-6-фтор-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Етиловий ефір 3-[2-аміно-6-(4-бензилоксибутоксид)-5-фторпіридин-3-іл]акрилової кислоти (7,18г, 18,5ммоль) гідрували в атмосфері Н₂ (4300 фунтів на кв. дюйм) з використанням Ра-Ni (2г) в MeOH (100мл). Реакційну суміш фільтрували і концентрували. МС показувала, що подвійний зв'язок вже відновлений і деяка частина матеріалу утворила цикл. Матеріал суспендували в 'PrOH і додавали гідрат п-толуолсульфонової кислоти (0,41г) додавали. Суміш нагрівали при 80°C протягом 30хв. Додавали насичений NaHCO₃ і суміш концентрували. Залишок розподіляли між Et₂O і водою. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували з отриманням жовтого масла, яке затвердівало. Перекристалізація з суміші Et₂O/гексан дала шосту проміжну сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини. МС: АРСІ: М+1: 345,1 (точна маса: 344,15).

Сьому проміжну сполуку, 6-фтор-7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. 7-(4-Бензилоксибутоксид)-6-фтор-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-он (4,79г, 13,9ммоль) гідрували в атмосфері Н₂ з використанням 20% Pd/C (1,0г) в EtOH (100мл). Реакційну суміш фільтрували і концентрували з отриманням зависі. Додавали Et₂O і тверді частинки відфільтровували. Фільтрат концентрували і описаний процес повторювали з отриманням сьомої проміжної сполуки у вигляді твердої речовини (3,2г, 13,0ммоль, 91%). МС: АРСІ: М+1: 255,1 (точна маса: 254,11).

Восьму проміжну сполуку, 4-(3-фтор-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До розчину оксалілхлориду (1,78г, 14,0ммоль) в CH₂Cl₂ (25мл), охолодженого до -70°C, додавали розчин ДМСО (2,15г, 27,6ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5мл) протягом 4хв. Суміш перемішували протягом 5хв. і додавали протягом 5хв. розчин 6-фтор-7-(4-гідроксибутоксид)-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону (3,1г, 12,0ммоль) в ДМСО (4,5мл) і CH₂Cl₂ (44мл), охолоджений до -50°C. Суміш перемішували протягом 10хв. при -70°C і в результаті вона затвердівала. Реакційну суміш нагрівали до -30°C і додавали триетиламін (8,9мл, 63,8ммоль), що дало суспензію, яку можна перемішувати. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури

протягом 30хв. Суміш додавали до води і розділяли шари. Органічний шар промивали водою і розбавленим насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували з отриманням масла. Залишок розподіляли між Et₂O і водною лимонною кислотою (pH 4,5). Органічний шар промивали розбавленим водним NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували з отриманням восьмої проміжної сполуки у вигляді жовтого масла (1,89г), яке використовували безпосередньо в наступній реакції. МС: АРСІ: М+1: 253,2 (точна маса: 252,09).

Вказану в заголовку сполуку отримували відновним амінуванням 4-(3-фтор-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду 8-піперазин-1-ілхіноліном з використанням процедури, подібної до описаної в прикладі А1'. МС: АРСІ: М+1: 450,2 (точна маса: 449,22).

Приклад D2' - Синтез 6-фтор-7-[4-(4-ізохінолін-5-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-ону

Вказану в заголовку сполуку отримували відновним амінуванням 4-(3-фтор-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-ілокси)бутиральдегіду 5-піперазин-1-ілхіноліном з використанням процедури, подібної описаній в прикладі А1'. МС: АРСІ: М+1: 450,2 (точна маса: 449,22).

Приклад Е1' Синтез 7-[4-(4-хроман-8-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-1Н-піридо[2,3-d]піримідин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 2-аміно-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]піридин-3-карбальдегід, отримували таким чином. Суміш N-{3-форміл-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]піридин-2-іл}-2,2-диметилпропіонамід (9,8г, 25,9ммоль), 2н. КОН (35мл) і EtOH (40мл) нагрівали при 80°C протягом 2год. Етанол видаляли при зниженому тиску і залишок екстрагували EtOAc (3×100мл). Об'єднані органічні фази промивали H₂O (40мл) і насиченим розчином солі (40мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,70 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 6,17 (д, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,40 (м, 2H), 3,90 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 2,00-1,50 (м, 10H).

Другу проміжну сполуку, 7-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]-1Н-піридо[2,3-d]піримідин-2-он, отримували таким чином. До розчину 2-аміно-6-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]піридин-3-карбальдегіду, отриманого на останній стадії, в CH₂Cl₂ (50мл) додавали трихлорацетилізоціанат (5,85г, 31,08ммоль) по краплях. По закінченні додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. До отриманої суміші додавали послідовно MeOH (50мл) і 1н. NaOH (40мл). Отриману при цьому суміш продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом ще 1год. Потім видаляли при зниженому тиску розчинник і залишок екстрагували CH₂Cl₂ (3×100мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі, сушили і

концентрували. Залишок кристалізували з ефіру з отриманням другої проміжної сполуки (6,6г, 79% в дві стадії) у вигляді біло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 9,00 (с, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 4,60 (м, 1Н), 4,40 (м, 2Н), 3,70 (м, 2Н), 3,40 (м, 2Н), 1,90-1,30 (м, 10Н).

Третю проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксид)-1Н-піридо[2,3-д]піримідин-2-он, отримували таким чином. Суміш 7-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид]-1Н-піридо[2,3-д]піримідин-2-ону (4,9г, 15ммоль), MeOH (30мл), ТГФ (15мл) і 3н. HCl (7,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в H_2O (30мл) і обережно нейтралізували насиченим NaHCO_3 . Суміш екстрагували ТГФ (5×100мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі, сушили і концентрували з отриманням третьої проміжної сполуки (3,3г, 90%), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 9,03 (с, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 6,67 (д, 1Н), 4,50 (м, 1Н), 4,40 (м, 2Н), 3,50 (м, 3Н), 1,80 (м, 2Н), 1,55 (м, 2Н).

Четверту проміжну сполуку, 4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-7-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. Суміш 7-(4-гідроксибутоксид)-1Н-піридо[2,3-д]піримідин-2-ону (0,512г, 2,18ммоль) і IBX (1,9г, 6,6ммоль) в CH_3CN (40мл) нагрівали при 87°C протягом 7год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc (80мл) і фільтрували. Подушку ретельно промивали EtOAc . Об'єднаний фільтрат концентрували з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді твердої речовини, яку було забруднено якимсь побічним продуктом реакції. Отриману тверду речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 12,18 (с, 1Н), 9,77 (с, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 6,70 (д, 1Н), 4,40 (м, 2Н), 2,70 (м, 2Н), 2,00 (м, 2Н).

До суміші 4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-а]піримідин-7-ілокси)бутиральдегіду, отриманого на останній стадії, гідрохлориду 1-хроман-8-іліпіперазину (0,634г, 2,18ммоль), Et_3N (0,73мл, 5,23ммоль) в 1-метил-2-піролідиноні (20мл) додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,514г, 2,62ммоль) порціями протягом 20хв. Суміш перемішували протягом ночі. Після гасіння H_2O (50мл) реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3×100мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі (100мл), сушили і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням смоли (520мг). До розчину отриманої смоли (200мг) в ТГФ (2мл) додавали 1н. HCl (0,43мл) в Et_2O . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. і фільтрували. Тверду речовину промивали Et_2O і сушили у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (190мг) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 12,30 (с, 1Н), 9,20 (с, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 7,80 (м, 4Н), 4,45 (м, 2Н), 4,20 (м, 2Н), 3,60 (м, 4Н), 3,20 (м, 2Н), 3,00 (м, 2Н), 2,00-1,70 (м, 6Н).

Приклад Е2' - Синтез 7-[4-(4-хроман-8-іліпіперазин-1-іл)бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-піридо[2,3-д]піримідин-2-ону

До розчину 7-[4-(4-хроман-8-іліпіперазин-1-іл)бутоксид]-1Н-піридо[2,3-д]піримідин-2-ону (320мг) в ТГФ (6мл) і MeOH (2мл) додавали NaBH_4 (54мг) порціями. По закінченні додавання суміші давали перемішуватися протягом ночі. Реакцію гасили H_2O . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3×50мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням напівтвердої речовини, яку перетворювали в її HCl сіль обробкою 1 еквівалентом 1н. HCl в змішаному розчиннику ТГФ і Et_2O з отриманням вказаної в заголовку сполуки (147мг) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 9,20 (с, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 6,98 (с, 1Н), 7,70 (м, 3Н), 6,25 (д, 1Н), 4,30-4,06 (м, 6Н), 3,60-3,30 (м, 4Н), 3,15 (м, 4Н), 3,00-2,70 (4Н), 2,00-1,60 (м, 6Н).

Приклад Е3' - Синтез 7-[4-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-піридо[2,3-д]піримідин-2-ону

До суміші 4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-7-ілокси)бутиральдегіду, гідрохлориду 1-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазину (0,76г, 2,58ммоль), Et_3N (2,15мл, 15,5ммоль) в 1-метил-2-піролідиноні (20мл) додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,76г, 3,61ммоль) порціями протягом 20хв. По закінченні додавання суміш залишали перемішуватися протягом ночі. Після гасіння H_2O (50мл) реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3×100мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (100мл), сушили і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням смоли (290мг). До розчину отриманої смоли в ТГФ (6мл) і MeOH (2мл) додавали NaBH_4 (63мг) порціями. По закінченні додавання суміші давали перемішуватися протягом ночі. Реакцію гасили H_2O . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3×50мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням напівтвердої речовини, яку перетворювали в її HCl сіль обробкою 1 еквівалентом 1М HCl в змішаному розчиннику ТГФ і Et_2O з отриманням вказаної в заголовку сполуки (147мг) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 9,20 (с, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 6,95 (д, 1Н), 6,80 (м, 1Н), 6,70 (д, 1Н), 6,30 (д, 1Н), 4,50 (т, 2Н), 4,20 (м, 4Н), 3,80-3,40 (м, 4Н), 3,20-2,90 (м, 8Н), 1,90-1,60 (м, 4Н).

Приклад Е4' - Синтез 7-[4-[4-(3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-6-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-3,4-дигідро-1Н-піридо[2,3-д]піримідин-2-ону

Слідували методиці прикладу Е3', використовуючи 1-(3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-6-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 9,25 (с, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 6,90 (с, 1Н), 6,80 (м, 1Н), 6,60 (м, 2Н), 6,25 (д, 1Н), 4,30-4,00 (м, 8Н), 3,60-3,40 (4Н), 3,20-3,00 (м, 6Н), 2,10 (м, 2Н), 1,90-1,60 (м, 4Н).

Приклад F1' - Синтез 6-[4-[4-(2-метилхінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-ону

Першу проміжну сполуку, 6-аміно-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он, отримували таким чином. Суміш 6-нітро-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-ону (34,23г, 0,1755моль), 20% Pd-C (3,0г, 50% H₂O) і ДМФА (1л) гідрували при тиску H₂ 20 фунтів на кв. дюйм. Через 2год. поглинання H₂ припинялося на рівні 141 фунта на кв. дюйм. Реакційну суміш фільтрували через подушку Celitex®, промиваючи ДМФА (500мл). Фільтрат розбавляли холодною H₂O (2л) з отриманням твердої речовини. Тверду речовину збирали, промивали H₂O, суспендували в EtOH (150мл), збирали, промивали гептаном і сушили з отриманням першої проміжної сполуки (23,60г, 81%) у вигляді сірувато-рижувато-коричневої твердої речовини.

Другу проміжну сполуку, 6-фтор-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он, отримували таким чином. Посудину Нальгена (Nalgene) місткістю 1 галон (~4,5л) (з отворами вгорі для впускання N₂ і введення твердих частинок) охолоджували на крижаній бані з сіллю і вводили в неї суміш фтороводень-піридин (500г). При перемішуванні магнітної мішалкою повільно додавали порціями під струменем N₂ 6-аміно-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он (88,48г, 0,5362моль, 1,0екв.). По закінченні додавання червоно-коричневу суміш перемішували протягом 0,25год. для забезпечення повного розчинення. Обережно додавали порціями протягом 0,5год. нітрит натрію (44,40г, 0,6435моль, 1,2екв.). Кожне додавання було екзотермічним і супроводилося виділенням HF і N₂. По закінченні додавання реакційну суміш перемішували на крижаній бані з сіллю протягом 1год. Реакційну суміш гасили повільним обережним додаванням H₂O (2л), що охолоджується льодом. Отриману тверду речовину збирали, промивали H₂O, повторно суспендували в H₂O (3×1л), збирали, промивали H₂O і сушили на фільтрі протягом 1год. Тверду речовину промивали гептаном і сушили під струменем N₂ протягом 2год. Остаточне сушіння у вакуумній печі протягом 24год. при ~40°C дало другу проміжну сполуку (69,03г, 76%) у вигляді оранжево-коричневої твердої речовини. Т. пл. 179,9 181,2°C.

Третю проміжну сполуку, 6-(4-бензилоксибутоксид)-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он, отримували таким чином. Готували розчин 4-бензилоксибутан-1-олу (34,31г, 33,37мл, 190,3ммоль) і трет-бутоксиду калію (1М розчин; 181мл) в ТГФ (60мл) і перемішували його при кімнатній температурі протягом 20хв. Приготовляли суспензію 6-фтор-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-ону (8г, 48ммоль) в ТГФ (100мл) і додавали до неї через канюлю спиртовий розчин основи. Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 25 годин. Реакційну суміш гасили насиченим NH₄Cl і водою. Розчин доводили до рН 8 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі і концентрували з отриманням твердої речовини. Очищення хроматографією на SiO₂ (0-70% EtOAc/гексани) дало третю проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (6,6г, 42%). МС: АРСІ: М+1: 329,2 (точна маса: 328,14).

Четверту проміжну сполуку, 6-(4-гідроксибутоксид)-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он, отримували таким чином. До розчину 6-(4-бензилоксибутоксид)-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-ону (6,4г, 19ммоль) в суміші MeOH/ТГФ (100мл) додавали 20% Pd/C (1,5г) і суміш гідрували протягом 12год. Реакційну суміш фільтрували, концентрували і очищали рідинною хроматографією (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (4,3г, 18ммоль, 93%). МС: АРСІ: М+1: 239,1 (точна маса: 238,10).

П'яту проміжну сполуку, 4-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До суспензії 6-(4-гідроксибутоксид)-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-ону (4,3г, 18,02ммоль) в дихлоретані (30мл) додавали IBX (15г, 54ммоль). Отриману суміш нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували і перемішували і потім фільтрували. Осад від фільтрування промивали CH₂Cl₂, поки не був витягнутий продукт. Фільтрат концентрували з отриманням червоного масла, яке очищали хроматографією на SiO₂ (0-7% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням п'ятої проміжної сполуки у вигляді червоного масла (3,90г, 16,5ммоль, 92%). МС: АРСІ: М+1: 237,1 (точна маса: 236,08).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 2-метил-8-піперазин-1-ілхінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,19г, 51%). МС: АРСІ: М+1: 448,3 (точна маса: 447,23).

Приклад F2' - Синтез 6-[4-(4-хінолін-8-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 8-піперазин-1-ілхінолін, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,18г, 64%). МС: АРСІ: М+1: 434,3 (точна маса: 433,21).

Приклад F3' - Синтез 6-[4-[4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-1Н-хінолін-2-он, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,20г, 66%). МС: АРСІ: М+1: 452,3 (точна маса: 451,22).

Приклад F4' - Синтез 6-[4-(4-хроман-8-ілпіперазин-1-іл)бутоксид]-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 1-хроман-8-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,29г, 79%). МС: АРСІ: М+1: 439,3 (точна маса: 438,23).

Приклад F5' - Синтез 6-[4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутоксид]-4Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,22г, 67%). МС: АРСІ: М+1: 441,1 (точна маса: 440,21).

Приклад G1' - Синтез 2-{4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону

Першу проміжну сполуку, 2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он, отримували таким чином. До суспензії 2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону (5,0г, 25,9ммоль) в CH_2Cl_2 (100мл), CHCl_3 (50мл) і MeOH (10мл, початковий матеріал все ще не розчинився) додавали оксазиридин (8,11г, 31,05ммоль, 1,2екв.) у вигляді твердої речовини. Реакційна суміш ставала гомогенною через 3год. і її перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і додавали суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, щоб розчинити залишок. Багато твердої речовини не розчинилося, тому суміш фільтрували з отриманням не зовсім білої твердої речовини, якою була перша проміжна сполука (2,31г, 11,04ммоль, 43%). МС: АРСІ: М+1: 210,1 (точна маса: 209,03).

Другу проміжну сполуку, 2-{4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид}-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он, отримували таким чином. До розчину 4-(тетрагідропіран-2-ілокси)-1-бутанолу (4,45г, 25,3ммоль, 2,5екв.) в ТГФ (20мл), охолодженого до 0°C, додавали 1М KOtBu в ТГФ (25мл, 25ммоль). Розчин перемішували при 0°C протягом 20хв. і потім додавали до суспензії 2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону (2,12г, 10,13ммоль) в ДМФА (30мл) при кімнатній температурі. Реакційна суміш ставала гомогенною і її перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Додавали насичений NH_4Cl і H_2O для гасіння реакційної суміші. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали H_2O і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Очищення рідинною хроматографією (70% EtOAc/гексани-100% EtOAc) дало другу проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,95г, 6,11ммоль, 60%). МС: АРСІ: М+1: 320,2 (точна маса: 319,15).

Третю проміжну сполуку, 2-{4-(гідроксибутоксид)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он, отримували таким чином. До суспензії 2-{4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутоксид}-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону (1,95г, 6,11ммоль) в EtOH (30мл) і CH_2Cl_2 (2мл, додавали, щоб допомогти розчиненню вихідного матеріалу) додавали PPTS (151мг, 0,6ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім нагрівали при 60°C протягом 5год. Реакційну суміш концентрували з отриманням білої твердої речовини. Очищення рідинною хроматографією (6% MeOH/ CH_2Cl_2) дало третю проміжну сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,22г, 5,19ммоль, 85%). МС: АРСІ: М+1: 236,1 (точна маса: 235,10).

Четверту проміжну сполуку, 4-(7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-(1)піримідин-2-ілокси]бутиральдегід, отримували таким чином. До розчину 2-(4-гідроксибутоксид)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону (251мг, 1,07ммоль) в ДМСО (3мл) додавали розчин IBX (597мг, 2,13ммоль) в ДМСО (7мл, 0,3М). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90хв., охолоджували до 0°C і гасили 5% NaHCO_3 . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (4х). Органічний шар проми-

вали 5% NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з отриманням четвертої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (171мг, 0,733ммоль, 69%). МС: АРСІ: М+1: 234,1 (точна маса: 233,08).

Піримідини прикладів G1'-G9' синтезували в комбінаторному бібліотечному форматі відновним амінуванням відповідних піперазинових початкових матеріалів 4-(7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-2-ілокси)бутиральдегідом, з використанням методики, описаної в прикладі C1'.

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді твердої речовини (292мг, 0,637ммоль, 74,3%). МС: АРСІ: М+1: 438,1 (точна маса: 437,21).

Приклад G2' - Синтез 2-{4-(4-хтзман-8-ілпіперазин-1-іл)бутоксид}-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (258мг, 0,564ммоль, 65,8%). МС: АРСІ: М+1: 436,1 (точна маса: 435,23).

Приклад G3' - Синтез 2-{4-(4-хінолін-8-ілпіперазин-1-іл)бутоксид}-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді жовтої твердої речовини (225мг, 0,522ммоль, 61%). МС: АРСІ: М+1: 431,1 (точна маса: 430,21).

Приклад G4' - Синтез 2-{4-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (118мг, 0,280ммоль, 32,7%). МС: АРСІ: М+1: 422,1 (точна маса: 421,21).

Приклад G5' - Синтез 2-{4-[4-(3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]діоксепін-6-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (117мг, 0,259ммоль, 30,2%). МС: АРСІ: М+1: 452,3 (точна маса: 451,22).

Приклад G6' - Синтез 2-{4-[4-(2,2-диметилхроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (202мг, 0,435ммоль, 50,8%). МС: АРСІ: М+1: 464,3 (точна маса: 463,26).

Приклад G7' - Синтез 2-{4-[4-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білої піни (249мг, 0,541ммоль, 63,2%). МС: АРСІ: М+1: 460,2 (точна маса: 459,17).

Приклад G8' - Синтез 2-{4-[4-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-8Н-піридо[2,3-а]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді не зовсім білої піни (188мг, 0,418ммоль, 48,8%). МС: АРСІ: М+1: 450,1 (точна маса: 449,24).

Приклад G9' - Синтез 2-{4-[4-(2-метилхінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутоксид}-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді рудувато-коричневих кристалів (93мг, 0,209ммоль, 24,4%). МС: АРСІ: М+1: 445,1 (точна маса: 444,23).

Приклад G10' - Синтез 2-[4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону

Першу проміжну сполуку, 2-метансульфоніл-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он, отримували таким чином. Розчин 4-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону (24г, 0,1158ммоль, [патент США №6498163]) в суміші CH_2Cl_2 (1,9л) і метанолу (300мл) обробляли м-хлорпербензойною кислотою (103г, 60%, 0,345ммоль) порціями при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 24год., охолоджували до $\sim 5^\circ\text{C}$ і гасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Тверді частинки відфільтровували, промивали ретельно водою, а потім ефіром і сушили у вакуумі з отриманням першої проміжної сполуки у вигляді твердої речовини (10г, 0,042ммоль, 36%). МС: АРСІ: М+1: 240,0 (точна маса: 239,04).

Другу проміжну сполуку, 4-метил-2-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутокс]-8Н-піrido[2,3-a]піримідин-7-он, отримували таким чином. До розчину, що охолоджується на льодяній бані 4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутан-1-олу (27,3г, 0,1567ммоль) в сухому ТГФ (125мл) додавали по краплях розчин KOtBu (1М, 155мл, 0,155ммоль) в ТГФ протягом 15хв. Суміш потім перемішували при 0°C протягом 2год. До отриманої суміші додавали суспензію 2-метансульфоніл-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону (15г, 0,0627ммоль) в ДМФА (225мл) при кімнатній температурі протягом 15хв. Оранжево-червону реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5год., охолоджували і гасили насиченим розчином NH_4Cl (150мл) і водою (2л). Суміш екстрагували етилацетатом ($2 \times 0,75\text{л}$) і органічний шар промивали насиченим розчином солі (300мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували через невеликий шар силікагелю, елюючи 5% метанолом в етилацетаті (750мл) і концентрували. Залишок потім розтирали в гексані, відфільтровували і сушили з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (16,5г, 0,0495ммоль, 78%). МС: АРСІ: М+1: 334,0 (точна маса: 333,17).

Третю проміжну сполуку, 2-(4-гідроксибутокс)-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он, отримували таким чином. Суміш 4-метил-2-[4-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутокс]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону (16,5г, 0,049ммоль) і РРТС (1,24г, 0,0049ммоль) в етанолі (250мл) і CH_2Cl_2 (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16год. з подальшим кип'ятінням із зворотним холодильником ($\sim 90^\circ\text{C}$) протягом 3год. Каламутну реакційну суміш упарювали у вакуумі і залишок розтирали в суміші гексан-етилацетат (150мл, 1:1) і сушили з отриманням третьої проміжної сполуки у вигляді жовтого порошку (12,5г, 0,049ммоль, 100%). МС: АРСІ: М+1: 250,0 (точна маса: 249,11).

Четверту проміжну сполуку, 4-(4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. Розчин IBX (26г, 0,092ммоль) в ДМСО (220мл), що перемішується, обробляли 2-(4-гідроксибутокс)-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-оном (11г, 0,0467ммоль) порціями при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 30хв. і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 2год. Суміш охолоджували і обробляли насиченим NaHCO_3 (150мл) і екстрагували хлороформом ($4 \times 0,5\text{л}$). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі з льодом ($2 \times$), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок перемішували з ефіром, фільтрували, промивали ефіром і сушили з отриманням 6 г неочищеного продукту, вигляд якого показував, що це суміш. Залишок ефірного фільтрату також показував наявність деякої кількості продукту, але в основному це був вихідний матеріал. Залишок від фільтрату і неочищений продукт (11г) піддавали повторному окисленню так, як описано вище, з використанням свіжого IBX (15,5г, 0,055ммоль) в ДМСО (150мл), але перемішували при 30°C протягом 3год. Описана вище обробка дала четверту проміжну сполуку у вигляді не зовсім білого порошку (8,3г, 0,057ммоль, 66,8%). МС: АРСІ: М+1: 248,0 (точна маса: 247,10).

Піримідини прикладів G10'-G15' синтезували в комбінаторному бібліотечному форматі відновним амінуванням відповідних піперазинових вихідних матеріалів 4-(4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-ілокси)бутиральдегідом, з використанням методики, описаної в прикладі C1'.

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді твердої речовини (81мг, 0,179ммоль, 59,8%). МС: АРСІ: М+1: 452,3 (точна маса: 451,22).

Приклад G11' - Синтез 2-[4-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді твердої речовини (56мг, 0,128ммоль, 42,86%). МС: АРСІ: М+1: 436,3 (точна маса: 435,23).

Приклад G12' - Синтез 2-[4-(4-бензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини (56мг, 0,129ммоль, 43,06%). МС: АРСІ: М+1: 434,1 (точна маса: 433,21).

Приклад G13' - Синтез 2-[4-(4-хроман-8-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-4-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білого порошку (53мг, 0,117ммоль, 39,3%). МС: АРСІ: М+1: 450,2 (точна маса: 449,24).

Приклад G14' - Синтез 4-метил-2-[4-[4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-8-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді твердої речовини (58мг, 0,125ммоль,

41,8%). МС: АРСІ: М+1: 463,2 (точна маса: 462,24).

Приклад G15' - Синтез 4-метил-2-[4-(4-хінолін-8-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону

Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді коричневої твердої речовини (44мг, 0,099ммоль, 32,9%). МС: АРСІ: М+1: 445,3 (точна маса: 444,23).

Приклад Н1' - Синтез 7-[4-(4-хроман-8-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, етиловий ефір 3-(4,6-діамінопіридин-3-іл)акрилової кислоти, отримували таким чином. Суміш (карбетоксиметил)трифенілфосфорану (436г, 1,25ммоль) і 4,6-діамінопіридин-3-карбальдегіду (131,8г, 0,96ммоль) в 1,4-діоксані (2,0л) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2,0год. Суміш охолоджували і фільтрували через силікагель (800г), елюючи сумішшю 0-10% MeOH/EtOAc. Фільтрат концентрували і залишок (~580г) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Другу проміжну сполуку, 7-аміно-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Залишок, отриманий від описаної вище процедури, кип'ятили із зворотним холодильником в концентрованій HCl (1,5л) протягом 1,5год. Суміш охолоджували і розбавляли водою (2,5л). При 35-40°C суміш промивали EtOAc (3×). Водний шар підлужували 50% NaOH до pH>10 при охолодженні на холодній водяній бані. Отриману тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою, метанолом і сушили в печі з отриманням другої проміжної сполуки (106г, 68% за дві стадії) у вигляді не зовсім білих кристалів.

Третю проміжну сполуку, 7-фтор-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До перемішуваної суміші HF-піридин (660г) і 7-аміно-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (58г, 0,36ммоль) в пластмасовому бутлі додавали NaNO₂ (39,7г, 0,57ммоль) малими порціями протягом 30-40хв. при охолодженні на холодній (~10°C) водяній бані для підтримки внутрішньої температури близько кімнатної температури. По закінченні додавання суміш ще перемішували при кімнатній температурі протягом 20хв., перш ніж її виливали у воду (2,6л) і перемішували протягом 3,0год. Отриману тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою (2×), сумішшю EtOAc-гептан (1:1, 2×), і сушили в печі з отриманням третьої проміжної сполуки (48,6г, 82%) у вигляді блідої твердої речовини.

Четверту проміжну сполуку, 7-(4-бензилоксибутокс)-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Готували розчин 4-бензилоксибутан-1-олу (35,98г, 199,6ммоль) і трет-бутоксиду калію (21г, 188ммоль) в ТГФ (60мл) і перемішували його при кімнатній температурі протягом 20хв. Готували суспензію 7-фтор-1Н [1,6]нафтиридин-2-ону (8,1г, 49ммоль) в ТГФ (100мл) і розчин спирту додавали до отриманого розчину через канюлю. Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом ночі. МС показував в основному продукт. Тому реакційну суміш

гасили насиченим NH₄Cl і водою. Розчин доводили до pH 8 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі і концентрували з отриманням шовковистої твердої речовини. Додавали EtOAc і суміш фільтрували з отриманням бежевої твердої речовини. ЯМР показував, що це був продукт, і його перекристалізовували з ацетонітрилу з отриманням чистого продукту (9,70г). Фільтрат концентрували і фільтрували з отриманням додаткового осаду (0,788г). Фільтрат концентрували і очищали хроматографією (0-70% EtOAc/гексани) з отриманням додаткового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (2,716г). (Сумарний продукт: 13,21г, 82%). МС: АРСІ: М+1: 325,2 (точна маса: 324,15).

П'яту проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. До розчину 7-(4-бензилоксибутокс)-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (7,92г, 24,4ммоль) в суміші MeOH/ТГФ (100мл) додавали 20% Pd/C (1,5г) і суміш гідрували протягом 59год. Реакційну суміш фільтрували, концентрували і очищали рідинною хроматографією (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) з отриманням п'ятої проміжної сполуки у вигляді білої твердої речовини (4,11г, 17,4ммоль, 71%). МС: АРСІ: М+1: 237,1 (точна маса: 236,12).

Шосту проміжну сполуку, 4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-[1,6]нафтиридин-7-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До суспензії 7-(4-гідроксибутокс)-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (2,0г, 8,5ммоль) в дихлоретані (20мл) додавали IBX (7г, 25ммоль). Отриману суміш нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували і потім фільтрували. Осад від фільтрування промивали CH₂CH₂, доти, поки не видаляли продукт. Фільтрат концентрували з отриманням жовтої твердої речовини (1,88г, використовували неочищеним в наступній реакції). МС: АРСІ: М+1: 235,1 (точна маса: 234,10).

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-хроман-8-ілпіперазин (0,24г; 69%). МС: АРСІ: М+1: 437,2 (точна маса: 436,25).

Приклад Н2' - Синтез 7-[4-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,32г, 50%). МС: АРСІ: М+1: 423,2 (точна маса: 422,23).

Приклад Н3' - Синтез 7-[4-[4-(2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутокс]-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-(2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,21г, 27%). МС: АРСІ: М+1: 511,1 (точна маса: 510,19).

Приклад Н4' - Синтез 7-{4-[4-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксиді-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,40г, 56%). МС: АРСІ: М+1: 461,2 (точна маса: 460,19).

Приклад Н5' - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутоксиді-3,4-дигідро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,22г, 50%). МС: АРСІ: М+1: 439,3 (точна маса: 438,23).

Приклад Н6' - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]бутоксиді-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Першу проміжну сполуку, 7-(4-гідроксибутоксиді-1Н-[1,6]нафтиридин-2-он, отримували таким чином. Бутан-1,4-діол (8,24г, 8,12мл, 91,3ммоль) додавали до твердого КОtBu (6г, 55ммоль). Дуже в'язку суміш перемішували протягом 15хв. перед додаванням 7-фтор-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (3г, 18ммоль). Потім додавали NMP (60мл) і реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували і вливали в крижану воду. Осад не утворювався, тому суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Очищення хроматографією на SiO₂ (0-50% EtOAc/Hex) дало першу проміжну сполуку (2,36г, 55%). МС: АРСІ: М+1: 235,0 (точна маса: 234,10).

Другу проміжну сполуку, 4-(2-оксо-1,2-дигідро-[1,6]нафтиридин-7-ілокси)бутиральдегід, отримували таким чином. До суспензії 7-(4-гідроксибутоксиді-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону (2,33г, 9,95ммоль) в дихлоретані (30мл) додавали IBX

(8г, 30ммоль). Суміш нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували і перемішували і потім фільтрували. Осад від фільтрування промивали CH₂Cl₂ доти, поки не видалялися продукт. Фільтрат концентрували з отриманням другої проміжної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (2,45г). МС: АРСІ: М+1: 233,1 (точна маса: 232,08).

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 1-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,225г, 59%). МС: АРСІ: М+1: 421,2 (точна маса: 420,22).

Приклад Н7' - Синтез 7-{4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутоксиді-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,22г, 60%). МС: АРСІ: М+1: 437,2 (точна маса: 436,21).

Приклад Н8' - Синтез 7-{4-(4-хроман-8-ілпіперазин-1-іл)бутоксиді-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній методиці прикладу А1', використовуючи 1-хроман-8-ілпіперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,23г, 62%). МС: АРСІ: М+1: 435,2 (точна маса: 434,23).

Приклад Н9' - Синтез 7-{4-[4-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)піперазин-1-іл]бутоксиді-1Н-[1,6]нафтиридин-2-ону

Слідували методиці відновного амінування, подібній до методики прикладу А1', використовуючи 1-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)піперазин, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,26г, 66%). МС: АРСІ: М+1: 459,2 (точна маса: 458,18).