



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75957** (13) **C2**
(51) МПК (2006)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00
A61K 31/435

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

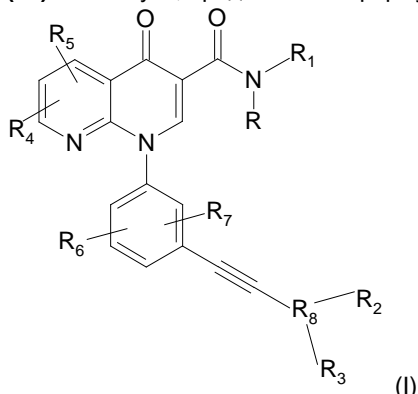
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ АЛКІНАРИЛНАФТИРИДИН-4(1H)-ОНІВ ЯК ІНГІБІТОР ФОСФОДИЕСТЕРАЗИ ТИПУ IV

1

2

- (21) 2004032266
(22) 27.08.2002
(24) 15.06.2006
(86) PCT/CA02/01324, 27.08.2002
(31) 60/316,093
(32) 29.08.2001
(33) US
(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.
(72) Гай Даніель , СА, Жирар Маріо , СА, Амель
Пьер , СА, Лаліберте Себастьєн , СА, Фрієзен Рі-
шар , СА
(73) МЕРК ФРОССТ КЕНАДА ЛТД., СА
(56) WO 9907704 (SUNTORY LIMITED, LAPAN) 18
February 1999
(57) 1. Сполука, представлена формулою (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де
R означає H, -C₁₋₆алкіл або -C₃₋₆циклоалкіл;
R¹ означає H або групу: -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆циклоалкіл,
-C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкеніл, -C₃₋₆алкініл, -C(O)-C₁₋₆
алкіл, -C(O)-арил, -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆алкіл), -(C₀₋₆
алкіл)-SO_n-(арил), феніл, гетероарил або гетеро-
циклоC₃₋₇алкіл, де будь-яка з груп необов'язково
заміщена 1-3 незалежними замісниками, вибира-
ними з групи, що включає: -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкокси,
ОН, -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл), -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆
алкіл), нітро, CN, =N-O-C₁₋₆алкіл, -O-N=C₁₋₆алкіл
або галоген;
R² відсутній або означає H, галоген, -C₁₋₆алкіл, -
C₃₋₆циклоалкіл, -C₁₋₆алкіл(C₃₋₆циклоалкіл)(C₃₋₆ цик-
лоалкіл), -C₁₋₆алкокси, феніл, гетероарил, гетеро-
циклоC₃₋₇алкіл, нітро, CN, =N-O-C₁₋₆алкіл, -O-

N=C₁₋₆алкіл, -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл), -NHSO_n-(C₁₋₆
алкіл), -NHC(O)-C₁₋₆алкіл, -NHC(O)-арил, -C(O)-C₁₋₆
алкіл, -C(O)-O-C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкіл(=N-OH), -
C(N=NOH)C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкіл(оксі)C₁₋₆алкілфеніл,
-SO_nNH(C₀₋₆алкіл) або -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆алкіл),
де феніл, гетероарил або гетероциклоC₃₋₇алкіл
необов'язково заміщений групою, що означає га-
логен, -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкокси, гідрокси, -N(C₀₋₆ ал-
кіл)(C₀₋₆алкіл) або -C(O)-O-C₁₋₆алкіл, і будь-який з
алкілів необов'язково заміщений 1-6 незалежними
замісниками, що означають галоген або -ОН;
n дорівнює 0, 1 або 2;
R³ відсутній або означає H, ОН, -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆
алкіл), галоген або C₁₋₆алкіл, де будь-який з алкілів
необов'язково заміщений 1-6 незалежними заміс-
никами, що означають галоген, ОН або -N(C₀₋₆
алкіл)(C₀₋₆алкіл);
кожний з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ незалежно означає H, гало-
ген, -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкокси, -SO_n-(C₁₋₆алкіл), нітро,
CN або -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл), і будь-який з алкіл-
лів необов'язково заміщений 1-6 незалежними
замісниками, що означають галоген або -ОН; і
R⁸ означає феніл, піридил, піримідил, індоліл, хі-
нолініл, тієніл, піридоніл, оксазоліл, оксадіазоліл,
тіазоліл, тіадіазоліл або імідазоліл; або оксиди
вказаних груп, якщо R⁸ означає гетероарил; або H,
-C₁₋₆алкіл або -C₃₋₆циклоалкіл, і будь-який з алкілів
необов'язково заміщений 1-6 незалежними заміс-
никами, що означають галоген, -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆
алкіл), -N(C₃₋₇циклоалкіл)(C₀₋₆алкіл), -N(C₃₋₇ цикло-
алкіл)(C₃₋₇циклоалкіл), N-гетероциклоC₄₋₇ алкіл, -
SO_n-(C₁₋₆алкіл), -SO_n-(арил) або -ОН.
2. Сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна
сіль, де R² і R³ відсутні і
R⁸ означає H.
3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнят-
на сіль, де
R⁸ означає феніл, піридил, піримідил, індоліл, хі-
нолініл, тієніл, піридоніл, оксазоліл, оксадіазоліл,
тіазоліл, тіадіазоліл або імідазоліл; або її оксиди,
якщо R⁸ означає гетероарил.
4. Сполука за п. 3 або фармацевтично прийнятна
сіль, де R⁸ означає феніл.
5. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнят-
на сіль, де
R⁸ означає піридил, або її оксиди.

C2
(13)

75957
(11)

UA
(19)

6. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнята сіль, де R^8 означає хінолініл, тієніл, тіазоліл, або її оксиди; $-C_{3-6}$ циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген, $N(C_{0-6}алкіл)(C_{0-6}алкіл)$, $-N(C_{3-7}циклоалкіл)(C_{0-6}алкіл)$, $-N(C_{3-7}циклоалкіл)(C_{3-7}циклоалкіл)$, N -гетероцикло C_{4-7} алкіл, $-SO_n(C_{1-6}алкіл)$, $-SO_n$ (арил) або $-OH$; $-C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген, $-N(C_{0-6}алкіл)(C_{0-6}алкіл)$, $-N(C_{3-7}циклоалкіл)(C_{0-6}алкіл)$, $-N(C_{3-7}циклоалкіл)(C_{3-7}циклоалкіл)$, N -гетероцикло C_{4-7} алкіл, $-SO_n(C_{1-6}алкіл)$, $-SO_n$ (арил) або $-OH$.

7. Сполука за п. 1, яка вибирається з групи, що включає:

N -ізопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -циклопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(фенілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-{3-[(4-піридин-3-ілфеніл)етиніл]феніл}-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(2-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(4-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(1-оксидо-4-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -циклопропіл-1-[3-(3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -циклопропіл-1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(6-аміно-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-{3-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-1-оксидо-3-піридинілетиніл]феніл}-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-{3-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-піридинілетиніл]феніл}-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-{3-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-1-оксидо-3-піридинілетиніл]феніл}-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-{3-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-піридинілетиніл]феніл}-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-{3-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-піридинілетиніл]феніл}-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-{3-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-піридинілетиніл]феніл}-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -циклопропіл-1-{3-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-1-оксидо-3-піридинілетиніл]феніл}-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;

1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбонову кислоту;
 N -ізопропіл-1-[3-(3-хінолінілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(1-оксидо-3-хінолінілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-(3-{[5-(1-гідрокси-1-метилетил)тієн-2-іл]етиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1(3-{[2-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-іл]етиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(1-гідроксициклопентил)етинілфеніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(1-гідроксициклопропіл)етинілфеніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(циклопропілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -циклопропіл-1-[3-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-(3-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(трифторметил)бут-1-иніл]феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(3-гідрокси-3-фенілбут-1-иніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
 N -ізопропіл-1-[3-(3-аміно-3-етилпент-1-иніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід або
 N -циклопропіл-1-[3-(3-аміно-3-етилпент-1-иніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід;
або її фармацевтично прийнята сіль.

8. Сполука за будь-яким з пп.1-7 або її фармацевтично прийнята сіль, які використовуються при виготовленні лікарського засобу для лікування або профілактики захворювань, таких як астма; хронічні бронхіти; хронічне обструктивне захворювання легень; респіраторний дистрессиндром дорослих; респіраторний дистрессиндром новонароджених; кашель; хронічне обструктивне захворювання легень у тварин; неспецифічний виразковий коліт; хвороба Крона; гіперсекреція шлункового соку; сепсис, викликаний бактеріями, грибами або вірусом або септичний шок; ендотоксичний шок; запалення копит і коліки у коней; травма спинного мозку; травма голови; нейрогенне запалення; біль; реперфузійне пошкодження головного мозку; псоріатичний артрит; ревматоїдний артрит; анкілозуючий спондиліт; остеоартрит; запалення або цитокінопосередкована хронічна дегенерація тканин; алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, еозинофільна гранульома, остеопороз, артеріальний рестеноз, атеросклероз, реперфузійне порушення міокарда, хронічний гломерулонефрит, весняний кон'юнктивіт, кахексія, відторгнення трансплантату або реакція "трансплантат проти хазяїна", депресія, порушення пам'яті, монополарна депресія, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, гострий і хронічний розсіяний склероз, псоріаз, добро-

якісні або злоякісні проліферативні шкірні захворювання, атопічний дерматит, кропивниця, рак, ріст пухлини або ракове проростання нормальних тканин.

9. Сполука за будь-яким з пп.1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, які використовуються при лікуванні або профілактиці захворювання, вказаного в п. 8.

10. Сполука за будь-яким з пп.1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, які використовуються як інгібітори фосфодіестерази-4.

11. Сполука за п.7, що являє собою N-циклопропіл-1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль.

12. Сполука за п.11 або її сіль, які використовуються як інгібітори фосфодіестерази-4.

13. Сполука за п.11 або її сіль, які використовуються при виготовленні лікарського засобу для лікування або профілактики захворювання, вказаного в п. 8.

14. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за одним з пп.1-7 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

15. Фармацевтична композиція за п.14, яка містить терапевтично ефективну кількість N-циклопропіл-1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксаміду або його солі в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

16. Спосіб лікування або профілактики захворювань, таких як астма; хронічні бронхіти; хронічне обструктивне захворювання легень; респіраторний дистрессиндром дорослих; респіраторний дистрессиндром новонароджених; кашель; хронічне обструктивне захворювання легень у тварин; неспецифічний виразковий коліт; хвороба Крона; гіперсекреція шлункового соку; сепсис, викликаний бактеріями, грибами або вірусом, або септичний шок; ендотоксичний шок; запалення копит і коліки у коней; травма спинного мозку; травма голови; нейрогенне запалення; біль; реперфузійне пошкодження головного мозку; псоріатичний артрит; ревматоїдний артрит; анкілозуючий спондиліт; остеоартрит; запалення або цитокінопосередкована хронічна дегенерація тканин; алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, еозинофільна гранульома, остеопороз, артеріальний рестеноз, атеросклероз, реперфузійне порушення міокарда, хронічний гломерулонефрит, весняний кон'юнктивіт, кахексія, відторгнення трансплантату або реакція "трансплантат проти хазяїна", депресія, порушення пам'яті, монополарна депресія, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, гострий і хронічний розсіяний склероз, псоріаз, доброякісний або злоякісний проліферативні шкірні захворювання, атопічний дерматит, кропивниця, рак, ріст пухлини або ракове проростання нормальних тканин, що включає стадію введення терапевтично ефективної кількості або профілактично ефективної кількості сполуки за п.1 або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід стосується сполук, якими є алкінариламінні 1,8-нафтиридин-4(1H)-они. Зокрема, даний винахід стосується фенілзаміщених 1,8-нафтиридин-4(1H)-онів, що є інгібіторами фосфодіестерази-4, в яких фенільна група знаходиться в 1-положенні і містить 2-алкілзаміщувальну групу, необов'язково, додатково заміщену.

Гормони є сполуками, які надають різний вплив на клітинну активність. У багатьох відношеннях гормони діють як месенджери, які ініціюють специфічні клітинні реакції і активність. Багато які дії, що виробляються гормонами, однак, не викликані сингулярною дією саме цього гормону. Замість цього гормон спочатку зв'язується з рецептором, тим самим, запускаючи вивільнення другої сполуки, яка продовжує впливати на клітинну активність. У цьому випадку гормон називають першим месенджером, тоді як другу сполуку називають другим месенджером. Циклічний аденозинмонофосфат (аденозин 3',5'-циклічний монофосфат, "сAMP" або "циклічний AMP") відомий як другий месенджер по відношенню до гормонів, що включають: епінефрин, глюкагон, кальцитонін, кортикотропін, ліпотропін, лютеїнізуючий гормон, норепінефрин, паратиреоїдний гормон, тиреотропний гормон і вазопресин. Таким чином, сAMP опосередковує клітинні реакції на гормони. Циклічний AMP також опосередковує клітинні реакції на різні нейромедіатори.

кції на різні нейромедіатори.

Фосфодіестерази ("PDE") складають сімейство ферментів, які перетворюють в ході обміну 3',5'-циклічні нуклеотиди в 5'-нуклеотидмонофосфати, тим самим перериваючи активність другого месенджера сAMP. Особлива фосфодіестераза, фосфодіестераза-4 ("PDE4", відома також як "PDE-IV"), що володіє високою афінністю, специфічний сAMP, PDE тип IV, викликає інтерес як потенційний об'єкт для створення нових протиастматичних і протизапальних сполук. Відомо, що PDE4 існує, щонайменше, у вигляді чотирьох ізоферментів, кожний з яких кодується особливим геном. Вважається, що кожний з чотирьох відомих генних продуктів PDE4 грає різну роль в алергічній і/або запальній реакціях. Таким чином, видно, інгібування PDE4, зокрема специфічних ізоформ PDE4, які викликають різні шкідливі реакції, може позитивно впливати на алергічні і запальні симптоми. Бажано одержати нові сполуки і композиції, які інгібують активність PDE4.

Основний неспокій при використанні інгібіторів PDE4 полягає в побічній дії, що приводить до блювоти, яка спостерігається для деяких можливих кандидатів, що розглядаються як сполуки, як описано у [C.Burnouf et al., ("Burnouf"), Ann. Rep. In Med. Chem., 33:91-109(1998). B.Hughes et al., Br. J. Pharmacol., 118:1183-1191(1996); M.J.Perry et al., Cell Biochem. Biophys., 29:113-132(1998);

S.B.Christensen et al., J.Med-Chem., 41:821-835(1998) і Burnouf] описують широкий ряд різних за тяжкістю небажаних побічних дій, що виробляються різними сполуками. Як показано у [M.D.Houslay et al., Adv. In Pharmacol., 44: 225-342 (1998) і D.Spina et al., Adv. In Pharmacol., 44:33-89 (1998)] існує великий інтерес до дослідження терапевтичних інгібіторів PDE4.

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

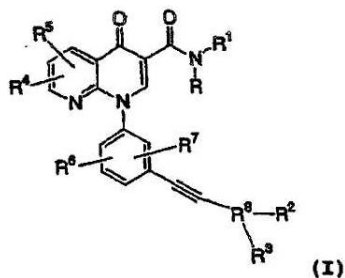
[A.H.Cook, et al., J.Chem. Soc., 413-417(1943)] описує гамма-піридилхіноліни. Інші сполуки хіноліну описані у [Kei Manabe et al., J. Org. Chem., 58(24); 6692-6700(1993); Kei Manabe et al., J. Am. Chem. Soc., 115(12) - 5324-5325(1993) і Kei Manabe et al., J. Am. Chem. Soc., 114(17):6940-6941(1992)].

Сполуки, що включають кільцеві системи, описуються різними дослідниками як ефективні для різних терапій і комплексних програм. Наприклад, міжнародна патентна заявка № WO 98/25883 описує кетобензаміди як інгібітори кальпаїну, європейська патентна заявка № EP 811610 і патенти США №№ 5679712, 5693672 і 5747541 описують заміщені бензоілгуанідиннатрієві блокатори каналів, патент США №5736297 описує кільцеві системи, корисні як світлочутлива композиція.

Патенти США №№ 5491147, 5608070, 5622911, 5739144, 5776958, 5780477, 5786354, 5798373, 5849770, 5859034, 5866593, 5891896 і міжнародна патентна заявка WO 95/35283 описують інгібітори PDE4, якими є тризаміщені арил або гетероарилфенільні похідні. Патент США №5580888 описує інгібітори PDE4, які є стирилпохідними. Патент США №5550137 описує інгібітори PDE4, якими є феніламінокарбонільні похідні. Патент США №5340827 описує інгібітори PDE4, якими є фенілкарбоксамідні сполуки. Патент США №5780478 описує інгібітори PDE4, якими є тетразаміщені фенільні похідні. Міжнародна патентна заявка WQ 96/00215 описує заміщені оксимпохідні, корисні як інгібітори PDE4. Патент США №5633257 описує інгібітори PDE4, якими є цикло(алкіл і алкеніл)фенілалкеніл(арил і гетероарил)сполуки.

Однак зберігається потреба у нових сполуках і композиціях, які терапевтично інгібують PDE4 при мінімальних побічних ефектах.

Даний винахід стосується алкінарилзаміщених 1,8-нафтиридин-4(1H)-онів, представлених формулою (I):

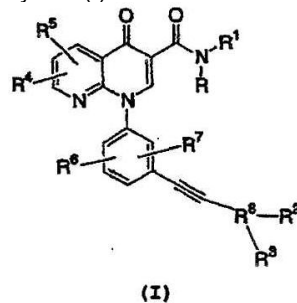


або їх фармацевтично прийнятних солей, які є інгібіторами фосфодіестерази-4.

Даний винахід також стосується фармацевти-

чної композиції, яка містить ефективну кількість нових алкінарилзаміщених 1,8-нафтиридин-4(1H)-онів і фармацевтично прийнятного носія. Крім того, даний винахід являє собою спосіб лікування ссавців, наприклад, при i) легеневих порушеннях, таких як астма, хронічні бронхіти, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), респіраторний дистрес - синдром дорослих, респіраторний дистрес - синдром новонароджених, кашель, хронічне обструктивне захворювання легень у тварин, ii) шлунково-кишкових розладах, таких як неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона і гіперсекреція шлункового соку, iii) інфекційних захворюваннях, таких як індукований сепсис або септичний шок, викликаний бактеріями, грибами або вірусом, ендотоксичний шок (і викликані ендотоксичним шоком стани, такі як запалення копит і коліки у коней) і септичний шок, iv) неврологічних порушеннях, таких як травма спинного мозку, травма голови, нейрогенне запалення, біль і реперфузійне пошкодження головного мозку, v) запальних порушеннях, таких як псоріатичний артрит, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, запалення і цитокінопоередкована хронічна дегенерація тканин, vi) алергічних порушеннях, таких як алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт і еозинофільна гранульома, vii) психічних розладах, таких як депресія, порушення пам'яті і монополярна депресія, viii) нейродегенеративних порушеннях, таких як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, гострий і хронічний розсіяний склероз, ix) дерматологічних порушеннях, таких як псоріаз та інші доброякісні і злоякісні проліферативні шкірні захворювання, атонічний дерматит і кропивниця, x) онкологічних порушеннях, таких як рак, ріст пухлин і ракове проростання нормальних тканин, xi) порушеннях обміну речовин, таких як нецукровий діабет, xii) порушеннях кісток, таких як остеопороз, xiii) серцево-судинних порушеннях, таких як артеріальний рестеноз, атеросклероз, реперфузійне порушення міокарда та xiv) інших порушеннях, таких як хронічний гломерулонефрит, весняний кон'юнктивіт, відторгнення трансплантату і реакція "трансплантат проти хазяїна", і кахексія - станах, що піддаються поліпшенню шляхом інгібування ізоферменту PDE4 і які виникають в результаті підвищених рівнів cAMP - шляхом введення ефективної кількості нових алкінарилзаміщених 1,8-нафтиридин-4(1H)-онів або сполук-попередників, які утворюють in vivo нові алкінарилзаміщені 1,8-нафтиридин-4(1H)-они, що є інгібіторами фосфодіестерази-4.

Сполука за даним винаходом представлена формулою (I):



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R означає H, -C₁₋₆алкіл або -C₃₋₆циклоалкіл;

R¹ означає H або групу: -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆ циклоалкіл, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкеніл, -C₃₋₆алкініл, -C(O)-C₁₋₆алкіл, -C(O)-арил, -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆ алкіл), -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(арил), феніл, гетероарил або гетероциклоC₃₋₇алкіл, де будь-яка з груп необов'язково заміщена 1-3 незалежними замісниками, які вибираються з групи, що включає: -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкокси, OH, -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл), -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆алкіл), нітро, CN, =N-O-C₁₋₆алкіл, -O-N=C₁₋₆алкіл або галоген;

R² відсутній або означає H, галоген, -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆циклоалкіл, -C₁₋₆алкіл(C₃₋₆циклоалкіл)(C₃₋₆ циклоалкіл), -C₁₋₆алкокси, феніл, гетероарил, гетероциклоC₃₋₇алкіл, нітро, CN, =N-O-C₁₋₆алкіл, -O-N=C₁₋₆ алкіл, -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл), -NHSO_n-(C₁₋₆ алкіл), -NHC(O)-C₁₋₆алкіл, -NHC(O)-арил, -C(O)-C₁₋₆ алкіл, -C(O)-O-C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкіл(=N-OH), -C(N=NOH)C₁₋₆алкіл, -C₀₋₆алкіл(окси)C₁₋₆алкілфеніл, -SO_nNH(C₀₋₆алкіл) або -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆алкіл), де феніл, гетероарил або гетероциклоC₃₋₇алкіл необов'язково заміщений групою, що означає галоген, -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкокси, гідрокси, -H(C₀₋₆ алкіл)(C₀₋₆алкіл) або -C(O)-O-C₁₋₆алкіл, і будь-який з алкілів необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген або -OH;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R³ відсутній або означає H, OH, -N(C₀₋₆ алкіл)(C₀₋₆алкіл), галоген або C₁₋₆алкіл, де будь-який з алкілів необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген, OH або -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл);

кожний з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ незалежно означає H, галоген, -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкокси, -SO_n-(C₁₋₆алкіл), нітро, CN або -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл) і будь-який з алкілів необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген або -OH; і

R⁸ означає феніл, піридил, піримідил, індоліл, хінолініл, тієніл, піридоніл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл або імідазоліл; або оксиди вказаних груп, якщо R⁸ означає гетероарил; або H, -C₁₋₆алкіл або -C₃₋₆циклоалкіл, і будь-який з алкілів необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген, -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆ алкіл), -N(C₃₋₇циклоалкіл)(C₀₋₆алкіл), -N(C₃₋₇ циклоалкіл)(C₃₋₇циклоалкіл), N-гетероциклоC₄₋₇ алкіл, -SO_n-(C₁₋₆алкіл), -SO_n-(арил) або -OH.

За одним з аспектів сполука за даним винаходом представлена формулою (I) або фармацевтично прийнятною сіллю, де

R означає H, -C₁₋₆алкіл або -C₃₋₆циклоалкіл;

R¹ означає H або групу: -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆ циклоалкіл, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкеніл, -C₃₋₆алкініл, -C(O)-C₁₋₆алкіл, -C(O)-арил, -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆ алкіл), -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(арил), феніл, гетероарил або гетероциклоC₃₋₇алкіл, де будь-яка з груп необов'язково заміщена 1-3 незалежними замісниками, що означають -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкокси, OH, -N(C₀₋₆ алкіл)(C₀₋₆алкіл), -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆алкіл), нітро, CN, =N-O-C₁₋₆алкіл, -O-N=C₁₋₆алкіл або галоген;

R² відсутній;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R³ відсутній; кожний з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ незалежно означає H, галоген, -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкокси, -SO_n-(C₁₋₆алкіл), нітро, CN або -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл), і

будь-який з алкілів необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген або -OH; і

R⁸ означає H.

Згідно з другим аспектом сполука за даним винаходом представлена формулою (I) або фармацевтично прийнятною сіллю, де

R означає H, -C₁₋₆алкіл або -C₃₋₆циклоалкіл;

R¹ означає H або групу: -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆ циклоалкіл, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкеніл, -C₃₋₆алкініл, -C(O)-C₁₋₆алкіл, -C(O)-арил, -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆ алкіл), -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(арил), феніл, гетероарил або гетероциклоC₃₋₇алкіл, де будь-яка з груп необов'язково заміщена 1-3 незалежними замісниками, що означають -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкокси, OH, -N(C₀₋₆ алкіл)(C₀₋₆алкіл), -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆алкіл), нітро, CN, =N-O-C₁₋₆алкіл, -O-N=C₁₋₆алкіл або галоген;

R² відсутній або означає H, галоген, -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆циклоалкіл, -C₁₋₆алкіл(C₃₋₆циклоалкіл)(C₃₋₆ циклоалкіл), -C₁₋₆алкокси, феніл, гетероарил, гетероциклоC₃₋₇алкіл, нітро, CN, =N-O-C₁₋₆алкіл, -O-N=C₁₋₆алкіл, -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл), -NHSO_n-(C₁₋₆ алкіл), -NHC(O)-C₁₋₆алкіл, -NHC(O)-арил, -C(O)-C₁₋₆ алкіл, -C(O)-O-C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкіл(=N-OH), -C(N=NOH)C₁₋₆алкіл, -C₀₋₆алкіл (окси)C₁₋₆ алкілфеніл, -SO_nNH(C₀₋₆алкіл) або -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆ алкіл), де феніл, гетероарил або гетероциклоC₃₋₇ алкіл необов'язково заміщений групою, що вибирається з групи, яка включає: галоген, -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкокси, гідрокси, -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл) або -C(O)-O-C₁₋₆алкіл, і будь-який з алкілів необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген або -OH; n дорівнює 0, 1 або 2;

R³ відсутній або означає H, OH, -N(C₀₋₆ алкіл)(C₀₋₆алкіл), галоген або C₁₋₆алкіл, де будь-який з алкілів необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген, OH або -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл);

кожний з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ незалежно означає H, галоген, -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкокси, -SO_n-(C₁₋₆алкіл), нітро, CN або -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл), і будь-який з алкілів необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген або -OH; і

R⁸ означає феніл, піридил, піримідил, індоліл, хінолініл, тієніл, піридоніл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл або імідазоліл; або його оксиди, якщо R⁸ означає гетероарил.

За одним з варіантів винаходу, який відображає другий аспект, сполука за даним винаходом представлена формулою (I) або фармацевтично прийнятною сіллю, де

R означає H, -C₁₋₆алкіл або -C₃₋₆циклоалкіл;

R¹ означає H або групу: -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆ циклоалкіл, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкеніл, -C₃₋₆алкініл, -C(O)-C₁₋₆алкіл, -C(O)-арил, -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆ алкіл), -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(арил), феніл, гетероарил або гетероциклоC₃₋₇алкіл, де будь-яка з груп необов'язково заміщена 1-3 незалежними замісниками, що означають -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкокси, OH, -N(C₀₋₆ алкіл)(C₀₋₆алкіл), -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆алкіл), нітро, CN, =N-O-C₁₋₆алкіл, -O-N=C₁₋₆алкіл або галоген;

R² відсутній або означає H, галоген, -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆циклоалкіл, -C₁₋₆алкіл(C₃₋₆циклоалкіл)(C₃₋₆ циклоалкіл), -C₁₋₆алкокси, феніл, гетероарил, гетероциклоC₃₋₆алкіл, нітро, CN, =N-O-C₁₋₆алкіл, -O-N=C₁₋₆алкіл, -N(C₀₋₆алкіл)(C₀₋₆алкіл), -NHSO_n-(C₁₋₆

За ще одним варіантом винаходу, що відо-

R^2 відсутній або означає Н, галоген, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, $-C_{1-6}$ алкіл(C_{3-6} циклоалкіл)(C_{3-6} циклоалкіл), $-C_{1-6}$ алкокси, феніл, гетероарил, гетероцикло C_{3-7} алкіл, нітро, CN, $=H-O-C_{1-6}$ алкіл, $-O-N=C_{1-6}$ алкіл, $-N(C_{0-6}$ алкіл)(C_{0-6} алкіл), $-NHSO_n(C_{1-6}$ алкіл), $-NHC(O)C_{1-6}$ алкіл, $-NHC(O)-арил$, $-C(O)C_{1-6}$ алкіл, $-C(O)-O-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$ алкіл($=N-OH$), $-C(N=NOH)C_{1-6}$ алкіл, $-C_{0-6}$ алкіл (окси) C_{1-6} алкілфеніл, $-SO_nNH(C_{0-6}$ алкіл) або $-(C_{0-6}$ алкіл)- SO_n -(C_{1-6} алкіл), де феніл, гетероарил або гетероцикло C_{3-7} алкіл не обов'язково заміщений групою, вибраною з групи, що включає: галоген, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$

R¹ означає Н або групу: -C₁₋₆алкіл, -C₃₋₆ циклоалкіл, -C₁₋₆алкокс, -C₂₋₆алкеніл, -C₂₋₆алкініл, -C(O)-C₁₋₆алкіл, -C(O)-арил, -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(C₁₋₆ алкіл), -(C₀₋₆алкіл)-SO_n-(арил), феніл, гетероарил або ге-

R^2 відсутній або означає H, галоген, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, $-C_{1-6}$ алкіл(C_{3-6} циклоалкіл)(C_{3-6} циклоалкіл), $-C_{1-6}$ алкокси, феніл, гетероарил, гетероцикло C_{3-7} алкіл, нітро, CN, $=N-O-C_{1-6}$ алкіл, $-O-N=C_{1-6}$ алкіл, $-N(C_{0-6}$ алкіл)(C_{0-6} алкіл), $-NHSO_n-(C_{1-6}$ алкіл), $-NHC(O)-C_{1-6}$ алкіл, $-NHC(O)-$ арил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкіл, $-C(O)-O-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$ алкіл ($=N-OH$), $-C(N=NOH)C_{1-6}$ алкіл, $-C_{0-6}$ алкіл(окси) C_{1-6} алкілфеніл, $-SO_nNH(C_{0-6}$ алкіл) або $-(C_{0-6}$ алкіл)- $SO_n-(C_{1-6}$ алкіл), де феніл, гетероарил або гетероцикло C_{3-7} алкіл необов'язково заміщений групою, вибраною з групи, що включає: галоген, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$ алкокси, гідрокси, $-N(C_{0-6}$ алкіл)(C_{0-6} алкіл) або $-C(O)-O-C_{1-6}$ алкіл, і будь-який з алкілів необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означає

ють галоген або -ОН;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^3 відсутній або означає Н, ОН, $-N(C_{0-6}$ алкіл)(C_{0-6} алкіл), галоген або C_{1-6} алкіл, де будь-який з алкілів необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген, ОН або $-N(C_{0-6}$ алкіл)(C_{0-6} алкіл);

кожний з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно означає Н, галоген, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$ алкокси, $-SO_n(C_{1-6}$ алкіл), нітро, CN або $-N(C_{0-6}$ алкіл)(C_{0-6} алкіл), і будь-який з алкілів необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген або -ОН; і

R^8 означає $-C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений 1-6 незалежними замісниками, що означають галоген, $-N(C_{0-6}$ алкіл)(C_{0-6} алкіл), $-N(C_{3-7}$ циклоалкіл)(C_{0-6} алкіл), $-N(C_{3-7}$ циклоалкіл)(C_{3-7} циклоалкіл), N-гетероцикло C_{4-7} алкіл, $-SO_n(C_{1-6}$ алкіл), SO_n (арил) або -ОН.

Як використано тут, "алкіл", а також інші групи з префіксом "алк", такі як, наприклад, алкокси, алканолі, алкенілі, алкінілі і тому подібні, означають вуглецеві ланцюги, які можуть бути лінійними або розгалуженими, або являти собою комбінацію вказаних ланцюгів. Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор- і трет-бутил, пентил, гексил, гептил і тому подібне. "Алкеніл", "алкініл" та інші подібні терміни включають вуглецеві ланцюги, що містять, щонайменше, один ненасичений С-С зв'язок.

Термін "циклоалкіл" означає карбоцикли, що не містять гетероатомів, і включають моно-, бі- і трициклічні насичені карбоцикли, а також конденсовані кільцеві системи. Такі конденсовані кільцеві системи можуть включати одне кільце, що є частково або повністю ненасиченим, таке як бензолне кільце, яке утворює конденсовані кільцеві системи, такі як бензоконденсовані карбоцикли. Циклоалкіл включає такі конденсовані кільцеві системи, як спіроконденсовані кільцеві системи. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, декагідронафталініл, адамантил, інданіл, інденіл, флуореніл, 1,2,3,4-тетрагідронафталініл і тому подібне. Подібним чином, "циклоалкеніл" означає карбоцикли, що не містять гетероатомів і що містять, щонайменше, один неароматичний подвійний С-С зв'язок, і включають моно-, бі- і трициклічні частково насичені карбоцикли, а також бензоконденсовані циклоалкени. Приклади циклоалкенілу включають циклогексеніл, інденіл і тому подібне.

Термін "циклоалкілокси", якщо не обумовлено особливо, включає циклоалкілну групу, з'єднану з оксизв'язувальним атомом.

Термін "алкокси", якщо не обумовлено особливо, включає алкілну групу, з'єднану з оксизв'язувальним атомом.

Термін "арил", якщо не обумовлено особливо, включає поліциклічні системи, а також системи з одним кільцем, такі як, наприклад, феніл або нафтил.

Термін "арилокси", якщо не обумовлено особливо, включає поліциклічні системи, а також системи з одним кільцем, такі як, наприклад, феніл або нафтил, приєднані через оксизв'язувальний атом по ділянці зв'язування.

Термін " C_{0-6} алкіл" включає алкіли, що містять

6, 5, 4, 3, 2, 1 атомів вуглецю, або не містять атоми вуглецю. Алкіл, що не містить атоми вуглецю, означає замісник у вигляді атома водню, коли алкіл є кінцевою групою. Алкіл, що не містить атоми вуглецю, означає простий зв'язок, коли алкіл є зв'язувальною групою.

Термін "гетеро", якщо не обумовлено особливо, включає один або більше О, S або N атомів. Наприклад, гетероциклоалкіл і гетероарил включають кільцеві системи, що містять один або більше О, S або N атомів в кільці, включаючи суміші вказаних атомів. Гетероатоми замінюють атоми вуглецю в кільці. Так, наприклад, гетероцикло C_5 алкіл означає п'ятичленне кільце, що містить від 5 до 0 атомів вуглецю.

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

Термін "гетероарилокси", якщо не обумовлено особливо, означає гетероарильну групу, приєднану через оксизв'язувальний атом за ділянкою зв'язування.

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

Приклади гетероцикло C_{3-7} алкілу включають, наприклад, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, пергідроазепініл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідрофураніл, імідазолініл, піролідін-2-ОН, піперидин-2-ОН і тіоморфолініл.

Термін "N-гетероцикло C_{4-7} алкіл" описує неарильні гетероциклічні сполуки, де цикл утворений 3-6 атомами вуглецю і одним атомом азоту. Приклади включають азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл і пергідроазепініл.

Приклади арил(C_{1-6}) алкілу включають, наприклад, феніл(C_{1-6}) алкіл і нафтил(C_{1-6}) алкіл.

Приклади гетероцикло C_{3-7} алкілкарбоніл(C_{1-6}) алкілу включають, наприклад, азетидинілкарбоніл(C_{1-6}) алкіл, піролідинілкарбоніл(C_{1-6}) алкіл, піперидинілкарбоніл(C_{1-6}) алкіл, піперазинілкарбоніл(C_{1-6}) алкіл, морфолінілкарбоніл(C_{1-6}) алкіл і тіоморфолінілкарбоніл(C_{1-6}) алкіл.

Термін "амін", якщо не обумовлено особливо, включає первинний, вторинний і третинний аміни.

Якщо не обумовлено особливо, термін, що використовується, "карбамоїл" включає $-NHC(O)OC_{1-4}$ алкіл і $-OC(O)NC_{1-4}$ алкіл.

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

Мається на увазі, що термін "необов'язково заміщений" включає як заміщений, так і незаміще-

ний. Так, наприклад, необов'язково заміщений арил може означати пентафторфенільний або фенільний цикл. Крім того, заміщення може бути здійснено за будь-якою групою. Наприклад, заміщений арил(C₁₋₆)алкіл включає заміщення за арильною групою, а також заміщення за алкільною групою.

Термін "оксид" гетероарильних груп використаний в звичайному добре відомому хімічному значенні і включає, наприклад, N-оксиди азотних гетероатомів.

Описані тут сполуки містять один або більше подвійних зв'язків і можуть, таким чином, давати цис/транс-ізомери, а також інші конформаційні ізомери. Даний винахід включає всі такі можливі ізомери, а також суміші вказаних ізомерів.

Описані тут сполуки можуть містити один або більше асиметричних центрів і можуть, таким чином, давати діастереомери і оптичні ізомери. Даний винахід включає всі такі можливі діастереомери, а також їх рацемічні суміші, їх по суті чисті розділені енантіомери, всі можливі геометричні ізомери і їх фармацевтично прийнятні солі. Вищезгадана формула I наведена без вказівки точної стереохімії на певних ділянках. Даний винахід включає всі стереоізомери формули I і їх фармацевтично прийнятні солі. Крім того, включені суміші стереоізомерів, а також виділені специфічні стереоізомери. При здійсненні способів синтезу, що використовуються для одержання вказаних сполук, або при використанні способів рацемізації або епімеризації, відомих фахівцям в даній області, одержані такими способами продукти можуть являти собою суміші стереоізомерів.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, одержані з фармацевтично прийнятними нетоксичними основами або кислотами. Коли сполука за даним винаходом виявляє кислотні властивості, відповідну сіль зручно одержувати з фармацевтично прийнятними нетоксичними основами, що включають неорганічні основи і органічні основи. Солі, одержані з такими неорганічними основами, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді (двовалентної і одновалентної), тривалентного заліза, двовалентного заліза, літію, магнію, марганцю (тривалентного і двовалентного), калію, натрію, цинку і тому подібні. Особливо переважні солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятними органічними нетоксичними основами, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, а також циклічних амінів і заміщених амінів, таких як заміщені аміни природного і синтетичного походження. Інші фармацевтично прийнятні органічні нетоксичні основи, з яких можуть бути одержані солі, включають іонообмінні смоли, такі як, наприклад, аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N-дибензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і тому подібне.

Коли сполука за даним винаходом виявляє основні властивості, відповідну сіль зручно одержувати з фармацевтично прийнятними нетоксичними кислотами, що включають неорганічні і органічні кислоти. У число таких кислот входять, наприклад, оцтова, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етансульфонова, фумарова, глюконова, глутамінова, бромистоводнева, хлористоводнева, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдалева, метансульфонова, слизова, азотна, памова, пантотенова, фосфорна, янтарна, сірчана, винна, п-толуолсульфонова кислота і тому подібне. Особливо переважними є бензолсульфонова, лимонна, бромистоводнева, хлористоводнева, малеїнова, фосфорна, сірчана і винна кислоти.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом містять як активний інгредієнт сполуку, представлену формулою I (або фармацевтично прийнятні солі вказаної сполуки), фармацевтично прийнятний носій і, необов'язково, інші терапевтичні інгредієнти або ад'юванти. Такі додаткові терапевтичні інгредієнти включають, наприклад, i) антагоністи рецепторів лейкотриєнів, ii) інгібітори біосинтезу лейкотриєнів, iii) кортикостероїди, iv) антагоністи рецепторів H₁, v) адреноміметики бета-2, vi) селективні інгібітори COX-2, vii) статини, viii) нестероїдні протизапальні лікарські засоби ("NSAID") і ix) антагоністи M2/M3. Композиції включають композиції, відповідні для перорального, ректального, місцевого і парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове і внутрішньовенне) введення, хоча більшість відповідних способів в будь-якому окремо взятому випадку залежать від конкретного хазяїна і природи і тяжкостей станів, застосовно до яких вводиться активний інгредієнт. Фармацевтичні композиції звичайно можуть бути представлені в одиничній дозованій формі і одержані будь-якими способами, добре відомими у фармацевтичній області.

Для місцевого застосування можуть використовуватись креми, мазі, гелі, розчини або суспензії, що містять сполуки формули I. Полоскання для рота і горла відносяться до ділянки місцевого застосування відповідно до призначення за винаходом.

Рівні доз приблизно від 0,001мг/кг до 140мг/кг маси тіла на день корисні для лікування таких станів, як i) легеневі порушення, такі як астма, хронічні бронхіти, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), респіраторний дистрес - синдром дорослих, респіраторний дистрес - синдром новонароджених, кашель, хронічне обструктивне захворювання легень у тварин, ii) шлунково-кишкові розлади, такі як неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона і гіперсекреція шлункового соку, iii) інфекційні захворювання, такі як індукований сепсис або септичний шок, викликаний бактеріями, грибами або вірусом, ендотоксичний шок (і викликаний ендотоксичним шоком стани, такі як запалення копит і коліки у коней) і септичний шок, iv) неврологічні порушення, такі як травма спинного мозку, травма голови, нейрогенне запалення, біль і реперфузійне пошкодження головного мозку, v) запальні порушення, такі як псоріатичний артрит, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт,

остеоартрит, запалення і цитокінопосередкована хронічна дегенерація тканин, vi) алергічні порушення, такі як алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт і еозинофільна гранульома, vii) психічні розлади, такі як депресія, порушення пам'яті і монополарна депресія, viii) нейродегенеративні порушення, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, гострий і хронічний розсіяний склероз, ix) дерматологічні порушення, такі як псоріаз та інші доброякісні і злоякісні проліферативні шкірні захворювання, атопічний дерматит і кропивниця, x) онкологічні порушення, такі як рак, ріст пухлин і ракове проростання нормальних тканин, xi) порушення обміну речовин, такі як нецукровий діабет, xii) порушення кісток, такі як остеопороз, xiii) серцево-судинні порушення, такі як артеріальний респектеноз, атеросклероз, реперфузійне порушення міокарда і xiv) інші порушення, такі як хронічний гломерулонефрит, весняний кон'юнктивіт, відторгнення трансплантату і реакція "трансплантат проти хазяїна", і кахексія - стани, реагуючі на інгібування PDE4, або альтернативно, приблизно від 0,05мг до 7г на пацієнта на день. Наприклад, запалення ефективно можна лікувати шляхом введення приблизно від 0,01мг до 50мг сполуки на кілограм маси тіла на день, або альтернативно, приблизно від 0,5мг до 2,5г на пацієнта на день. Крім того, зрозуміло, що інгібуючі PDE4 сполуки за даним винаходом можуть бути введені на рівнях профілактично ефективних доз з метою попередження вищезгаданих станів.

Кількість активного інгредієнта, яка може бути об'єднана з несучими матеріалами для одержання одичинної дозованої форми, може варіюватись в залежності від потребуючого лікування хазяїна і конкретного способу введення. Наприклад, композиція, призначена для перорального введення людині, може звичайно містити приблизно від 0,5мг до 5г активного агента, що змішується з відповідною і зручною кількістю несучої речовини, яка може варіюватись в межах приблизно від 5 до 95 процентів від загальної композиції. Одиичинні дозовані форми звичайно містять приблизно від 0,01мг до 1000мг активного інгредієнта, звичайно 0,01мг, 0,05мг, 0,25мг, 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг, 500мг, 600мг, 800мг або 1000мг.

Однак зрозуміло, що конкретний рівень дози для кожного конкретного пацієнта визначається множиною факторів, що включають вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час введення, спосіб введення, швидкість виведення з організму, комбінацію лікарських засобів і тяжкість конкретного захворювання, що піддається лікуванню.

На практиці, сполуки, представлені формулою I, або фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук можуть бути об'єднані як активний інгредієнт в однорідну суміш з фармацевтично прийнятним носієм відповідно до загальноприйнятих способів одержання фармацевтичних сумішей. Носій може приймати множину різноманітних форм в залежності від необхідної форми введення препарату, наприклад, пероральної або парентеральної (включаючи внутрішньовенну). Так, фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути представлені в дискретних дозованих формах, відповідних для перорального введення, таких як

капсули, крохмальні облатки або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь розраховану кількість активного інгредієнта. Крім того, композиції можуть бути представлені у вигляді порошку, гранул, розчину, суспензії у водній рідині або неводній рідині, у вигляді емульсії за типом олія-у-воді або емульсії за типом вода-в-олії. Додатково до вищезгаданих загальноприйнятих дозованих форм сполука, представлена формулою I, або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки можуть також бути введені способами вивільнення, що контролюється, і/або за допомогою доставляючих засобів. Композиції можуть бути одержані будь-якими фармацевтичними способами. Звичайно такі способи включають стадію об'єднання активного інгредієнта з носієм, що складається з одного або більше необхідних інгредієнтів. Звичайно композиції одержують шляхом рівномірного і однорідного змішування активного інгредієнта з рідкими носіями або тонко подрібненими твердими носіями, або з тими й іншими. Потім продукту може бути додана зручна для випуску форма.

Отже, фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть включати фармацевтично прийнятний носій і сполуку, або фармацевтично прийнятну сіль, формули I. Сполуки формули I, або фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук, можуть також бути включені у фармацевтичні композиції в комбінації з однією або більше іншими терапевтично активними сполуками.

Фармацевтичний носій, що використовується, може бути, наприклад, твердим, рідким або газоподібним. Прикладами твердих носіїв є лактоза, каолін, сахароза, тальк, желатин, агар, пектин, акація, стеарат магнію і стеаринова кислота. Прикладами рідких носіїв є цукровий сироп, арахісова олія, оливкова олія і вода. Прикладами газоподібних носіїв є діоксид вуглецю і азот.

При одержанні композицій для пероральної дозованої форми може бути використане будь-яке зручне фармацевтичне середовище. Наприклад, вода, гліколі, олії, спирти, коригенти, консерванти, барвники і тому подібне можуть бути використані для одержання пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, еліксири і розчини; тоді як носії, такі як крохмаль, цукор, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулюючі засоби, лубриканти, зв'язувальні засоби, дезінтегруючі засоби і тому подібне можуть бути використані для одержання пероральних твердих препаратів, таких як порошки, капсули і таблетки. Внаслідок зручності їх прийому таблетки і капсули є переважними пероральними дозованими одиницями, в яких використовуються тверді фармацевтичні носії. Необов'язково, на таблетки може бути нанесене покриття шляхом застосування стандартних водних і неводних способів.

Таблетка, що містить композицію за даним винаходом, може бути одержана шляхом пресування або формування, необов'язково, з одним або більше додатковими інгредієнтами або ад'ювантами. Пресовані таблетки можуть бути одержані пресуванням, у відповідній машині, активного інгредієнта у вільно-сипкій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково, змішаного зі зв'язувальною речовиною, лубрикантом, інертним розрі-

джувачем, поверхнево-активним або диспергуючим засобом. Формовані таблетки можуть бути одержані формуванням у відповідній машині суміші, що складається з порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Кожна таблетка переважно містить приблизно від 0,1мг до 500мг активного інгредієнта, і кожна крохмальна облатка або капсула переважно містить від 0,1мг до 500мг активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом, відповідні для парентерального введення, можуть бути одержані у вигляді розчинів або суспензій активних сполук у воді. Може бути включена відповідна поверхнево-активна речовина, така як, наприклад, гідроксипропілцелюлоза. Дисперсії можуть також бути одержані в гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах в оліях. Крім того, може бути включений консервант для попередження шкідливого росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом, відповідні для застосування у вигляді ін'єкцій, включають стерильні водні розчини або дисперсії. Крім того, композиції можуть бути у формі стерильних порошоків для негайного приготування таких стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій. У всіх випадках кінцева ін'єктована форма повинна бути стерильною і в достатній мірі рідкою для зручності введення за допомогою шприца. Фармацевтичні композиції повинні бути стійкими в умовах виготовлення і зберігання; тому, переважно, повинні оберігатись від розкладаючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії і гриби. Носій може бути розчинювальним або диспергуючим середовищем, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), олії і відповідні суміші вказаних сполук.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути у формі, відповідній для місцевого застосування, такий як, наприклад, аерозоль, крем, мазь, лосьйон, присипка або тому подібне. Крім того, композиції можуть бути у формі, відповідній для застосування у трансдермальних засобах. Такі композиції можуть бути одержані із застосуванням сполуки, представленої формулою I за даним винаходом, або фармацевтично прийнятних солей вказаної сполуки, загальноприйнятими способами переробки. Наприклад, крем або мазь одержують змішуванням гідрофільного матеріалу і води приблизно з 5%мас.-10%мас. сполуки, що приводить до одержання крему або мазі необхідної консистенції.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути у формі, відповідній для ректального введення, де носій є твердою речовиною. Переважно суміші надають форму супозиторіїв, що містять одиничну дозу. Відповідні носії включають масло какао та інші речовини, що звичайно використовуються в даній області. Супозиторії зручно формувати шляхом первинного змішування композиції з розм'якшеним або розплавленим носієм (носіями) з подальшим охолодженням і формуванням у прес-формах.

У доповнення до вищезгаданих несучих інгредієнтів описані вище фармацевтичні композиції можуть включати, за обставинами, один або біль-

ше додаткових несучих інгредієнтів, таких як розріджувачі, буфери, коригенти, зв'язувальні речовини, поверхнево-активні речовини, загусники, лубриканти, консерванти (включаючи антиоксиданти) і тому подібне. Крім того, інші ад'юванти можуть бути включені для того, щоб зробити композицію ізотонічною по відношенню до крові передбачуваного реципієнта. Композиції, що містять сполуку, яка описується формулою I, або фармацевтично прийнятні солі вказаної сполуки, можуть також бути одержані у формі порошку або рідкого концентрату.

Знайдено, що сполуки і фармацевтичні композиції за даним винаходом виявляють біологічну активність як інгібітори PDE4. Тому ще один аспект даного винаходу складає лікування ссавців, наприклад, при i) легневих порушеннях, таких як астма, хронічні бронхіти, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), респіраторний дистрес - синдром дорослих, респіраторний дистрес - синдром новонароджених, кашель, хронічне обструктивне захворювання легень у тварин, ii) шлунково-кишкових розладах, таких як неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона і гіперсекреція шлункового соку, iii) інфекційних захворюваннях, таких як індукований сепсис або септичний шок, викликаний бактеріями, грибами або вірусом, ендотоксичний шок (і викликані ендотоксичним шоком стани, такі як запалення копит і коліки у коней) і септичний шок, iv) неврологічних порушеннях, таких як травма спинного мозку, травма голови, нейрогенне запалення, біль і реперфузійне пошкодження головного мозку, v) запальних порушеннях, таких як псоріатичний артрит, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, запалення і цитокінопосередкована хронічна дегенерація тканин, vi) алергічних порушеннях, таких як алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт і еозинофільна гранульома, vii) психічних розладах, таких як депресія, порушення пам'яті і монополярна депресія, viii) нейродегенеративних порушеннях, таких як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, гострий і хронічний розсіяний склероз, ix) дерматологічних порушеннях, таких як псоріаз та інші доброякісні і злоякісні проліферативні шкірні захворювання, атонічний дерматит і кропивниця, x) онкологічних порушеннях, таких як рак, ріст пухлин і ракове проростання нормальних тканин, xi) порушеннях обміну речовин, таких як нецукровий діабет, xii) порушеннях кісток, таких як остеопороз, xiii) серцево-судинних порушеннях, таких як артеріальний рестеноз, атеросклероз, реперфузійне порушення міокарда та xiv) інших порушеннях, таких як хронічний гломерулонефрит, весняний кон'юнктивіт, відторгнення трансплантату і реакція "трансплантат проти хазяїна", і кахексія - станах, що піддаються поліпшенню шляхом інгібування ізоферменту PDE4 і виникаючих внаслідок підвищених рівнів cAMP - шляхом введення ефективного кількості сполук за даним винаходом. Термін "ссавці" включає людину, а також інших тварин, таких як, наприклад, собаки, кішки, коні, свині і корови. Таким чином, очевидно, що лікування ссавців, які відрізняються від людини, полягає у лікуванні захворювань, що клінічно співвідносяться з вищезгаданими прикладами захворювань людини.

Далі, як указано вище, сполуки за даним винаходом можуть бути використані в комбінації з іншими терапевтичними сполуками. Зокрема, зручно використати комбінації інгібуючої PDE4 сполуки за даним винаходом в поєднанні з 1) антагоністами рецепторів лейкотриєнів, ii) інгібіторами біосинтезу лейкотриєнів, iii) селективними інгібіторами COX-2, iv) статинами, v) NSAIDaMH, vi) антагоністами M2/M3, vii) кортикостероїдами, viii) антагоністами рецепторів H1 (гістаміну) і ix) адреноміметиками бета-2.

Так, наприклад, легеневі порушення, такі як астма, хронічні бронхіти, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), респіраторний дистрес - синдром дорослих, респіраторний дистрес - синдром новонароджених, кашель, хронічне обструктивне захворювання легень у тварин, зручно лікувати за допомогою капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта, представленого сполукою за даною заявкою або фармацевтично прийнятною сіллю вказаної сполуки, що вводяться один, два або три рази на день.

Шлунково-кишкові розлади, такі як неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона і гіперсекреція шлункового соку, зручно лікувати за допомогою капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта, представленого сполукою за даною заявкою або фармацевтично прийнятною сіллю вказаної сполуки, що вводяться один, два або три рази на день.

Інфекційні захворювання, такі як індукований сепсис або септичний шок, викликаний бактеріями, грибами або вірусом, ендотоксичний шок (і викликаний ендотоксичним шоком стани, такі як запалення копит і коліки у коней) і септичний шок, зручно лікувати за допомогою капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта, представленого сполукою за даною заявкою або фармацевтично прийнятною сіллю вказаної сполуки, що вводяться один, два або три рази на день.

Неврологічні порушення, такі як травма спинного мозку, травма голови, нейрогенне запалення, біль і реперфузійне пошкодження головного мозку, зручно лікувати за допомогою капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта, представленого сполукою за даною заявкою або фармацевтично прийнятною сіллю вказаної сполуки, що вводяться один, два або три рази на день.

Запальні порушення, такі як псоріатичний артрит, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, запалення і цитокінопосередкована хронічна дегенерація тканин, зручно лікувати за допомогою капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта, представленого сполукою за даною заявкою або фармацевтично прийнятною сіллю вказаної сполуки, що вводяться один, два або три

рази на день.

Алергічні порушення, такі як алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт і еозинофільна гранульома, зручно лікувати за допомогою капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта, представленого сполукою за даною заявкою або фармацевтично прийнятною сіллю вказаної сполуки, що вводяться один, два або три рази на день.

Психічні розлади, такі як депресія, порушення пам'яті і монополярна депресія, зручно лікувати за допомогою капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта, представленого сполукою за даною заявкою або фармацевтично прийнятною сіллю вказаної сполуки, що вводяться один, два або три рази на день.

Нейродегенеративні порушення, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, гострий і хронічний розсіяний склероз, зручно лікувати за допомогою капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта, представленого сполукою за даною заявкою або фармацевтично прийнятною сіллю вказаної сполуки, що вводяться один, два або три рази на день.

Дерматологічні порушення, такі як псоріаз та інші доброякісні і злоякісні проліферативні шкірні захворювання, атонічний дерматит і кропивниця, зручно лікувати за допомогою капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта, представленого сполукою за даною заявкою або фармацевтично прийнятною сіллю вказаної сполуки, що вводяться один, два або три рази на день.

Онкологічні порушення, такі як рак, ріст пухлин і ракове проростання нормальних тканин, зручно лікувати за допомогою капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта, представленого сполукою за даною заявкою або фармацевтично прийнятною сіллю вказаної сполуки, що вводяться один, два або три рази на день.

Порушення обміну речовин, такі як нецукровий діабет, зручно лікувати за допомогою капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта, представленого сполукою за даною заявкою або фармацевтично прийнятною сіллю вказаної сполуки, що вводяться один, два або три рази на день.

Порушення кісток, такі як остеопороз, серцево-судинні порушення, такі як артеріальний рестеноз, атеросклероз, реперфузійне порушення міокарда та інші порушення, таке як хронічний гломеруло-нефрит, весняний кон'юнктивіт, відторгнення трансплантату і реакція "трансплантат проти хазяїна", і кахексія, зручно лікувати за допомогою капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить 1мг, 5мг, 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг або 500мг активного інгредієнта, представ-

леного сполукою за даною заявкою або фармацевтично прийнятною сіллю вказаної сполуки, що вводяться один, два або три рази на день.

Скорочення, що використовуються тут, мають

наведені в таблиці значення. Скорочення, не вказані у наведеній нижче таблиці, мають свої загальноприйняті значення, якщо не обумовлено особливо.

Ac=	ацетил
Bn=	бензил
CAMP=	циклічний аденозин-3',5'-монофосфат
DBU=	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DIBAL=	діізобутилалюмогідрид
DMAP=	4-(диметиламіно)піридин
DMF=	N,N-диметилформамід (ДМФА)
Et ₃ N=	триетиламін
GST=	глутатіонтрансфераза
HMDS=	гексаметилдисилазид
LDA=	літійдіізопропіламід
m-CPBA=	метаклорпербензойна кислота
MMPP=	монопероксифталева кислота
MPPM=	магнієва сіль монопероксифталевої кислоти 6H ₂ O
Ms=	метансульфоніл = мезил = SO ₂ Me
MsO=	метансульфонат = мезилат
NSAID=	нестероїдний протизапальний лікарський засіб
o-Tol=	орто-толіл
OXONE®=	2KHSO ₅ ·KHSO ₄ ·K ₂ SO ₄
PCO	піридинійхлорхромат
PDC=	піридинійдихромат
PDE=	фосфодіестераза
Ph=	феніл
Phe=	бензолдііл
PMB=	пара-метоксибензил
Py=	піридиндііл
r.t.=	кімнатна температура
Rac.=	рацемічний
SAM=	аміносульфоніл або аміносульфонамід або SO ₂ NH ₂
SEM=	2-(триметилсиліл)етоксиметокси
SPA=	сцинтиляційний неконтактний аналіз
TBAF=	тетра-н-бутиламонійфторид
Th=	2- або 3-тієніл
TFA=	трифтороцтова кислота
TFAA=	ангідрид трифтороцтової кислоти
THF=	тетрагідрофуран (ТГФ)
Thi=	тіофендііл
TLC=	тонкошарова хроматографія (ТШХ)
TMS-CN=	триметилсилілціанід
TMSI=	триметилсилілійодид
Tz=	1H (або 2H)-тетразол-5-іл
CAN=	амонійнітрат, який містить церій (IV)
C ₃ H ₅ =	аліл

Позначення алкільних груп

Me=	Метил
Et=	Етил
n-Pr=	нормальний пропіл
i-Pr=	ізопропіл
n-Bu=	нормальний бутил
i-Bu=	ізобутил
s-Bu=	вторинний бутил
t-Bu=	третинний бутил
c-Pr=	циклопропіл
c-Bu=	циклобутил
c-Pen=	циклопентил
c-Hex	циклогексил

Випробування, що демонструють біологічну активність

Аналізи на LPS- і FMLP-індуковані TNF- α і LTB₄ в цільній крові людини

Цільна кров забезпечує білок і збагачене клітинами середовище, відповідні для вивчення біохімічної ефективності протизапальних сполук, таких як PDE4-селективні інгібітори. Нормальна, нестимульована кров людини не містить рівнів, що визначаються TNF- α і LTB₄. При стимуляції за допомогою LPS активовані моноцити експресують і секретують TNF- α до 8 годин і рівні в плазмі залишаються стійкими протягом 24 годин. Опубліковані дослідження показують, що інгібування TNF- α шляхом збільшення внутрішньоклітинного cAMP через PDE4-інгібування і/або підвищену активність аденілілциклази здійснюється на транскрипційному рівні. Синтез LTB₄ також чутливий до рівнів внутрішньоклітинного cAMP і може бути повністю пригнічений PDE4-селективними інгібіторами. Оскільки існує незначна кількість LTB₄, продукованого за 24 години. Таким чином, використовуючи одну і ту ж пробу крові можливо оцінити ефективність сполуки на двох маркерах-імітаторах активності PDE4 в цільній крові за наступною методикою.

Свіжу кров забирають у здорових добровольців (чоловіків і жінок) в гепаринізовані пробірки шляхом венепункції. У цих суб'єктів не спостерігалось запальних станів і вказані суб'єкти не приймали ніяких NSAIDib, щонайменше, протягом 4 днів до початку забору крові. Аліквотні проби крові 500мкл заздалегідь інкубують або з 2мкл розчинника (DMCO), або 2мкл випробуваної сполуки при ряді концентрацій протягом 15 хвилин при 37°C. Після чого додають або 10мкл розчинника (PBS), як контроль, або 10мкл LPS (кінцева концентрація 1мкг/мл, #L-2630 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) з E. coli, серотип 0111:B4; розбавлений 0,1%мас/об. BSA (в PBS)). Після 24 годин інкубації при 37°C до крові додають ще 10мкл PBS (контроль) або 10мкл LPS (кінцева концентрація 1мкг/мл) та інкубують протягом 30 хвилин при 37°C. Потім здійснюють сенсibilізацію крові або 10мкл PBS (контроль), або 10мкл FMLP (кінцева концентрація 1мкМ, #F-3506 (Sigma); розбавлений 1%мас/об. BSA (в PBS)) протягом 15 хвилин при 37°C. Зразки крові центрифугують при 1500хg протягом 10 хвилин при 4°C, одержуючи плазму. Аліквотну пробу плазми в 50мкл змішують з 200мкл метанолу для осадження білка і центрифугують, як указано вище. Супернатант аналізують на LTB₄, використовуючи стандартний набір для імуоферментного аналізу (#520111 від Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI) згідно з інструкцією виробника. TNF- α аналізують в розбавленій плазмі (в PBS), використовуючи стандартний набір ELISA (Cistron Biotechnology, Pine Brook, NJ) згідно з інструкцією виробника. Значення IC₅₀ повинні бути нижче приблизно 5мкМ, краще, нижче 2,5мкМ. Значення IC₅₀ для прикладів 1-33 знаходяться в межах від 0,01мкМ до 2,4мкМ.

Протилергічна активність in vivo

Сполуки за винаходом досліджені на ефективність при IgE-опосередкованому алергічному за-

паленні легень, викликаних у сенсibilізованих морських свинок шляхом інгаляції антигену. Морських свинок спочатку сенсibilізують відносно овальбуміну при слабкій циклофосфамідіндукованій імуносупресії шляхом внутрішньочеревинної ін'єкції антигену в комбінаціях з гідроксидом алюмінію і коклюшною вакциною. Повторні дози антигену вводять через два і чотири тижні. Після шести тижнів тварин сенсibilізують овальбуміном в аерозольному стані, здійснюючи при цьому терапію у вигляді антигістамінного засобу, що вводиться внутрішньочеревинно (мепіраміну). Через ще 48год. виконують бронхіальний альвеолярний лаваж (BAL) і підраховують число еозинофілів та інших лейкоцитів в BAL-змивних рідинах. Легені також витягують для гістологічного дослідження на запальне порушення. Введення сполук за прикладами (0,001-10мг/кг і.р. або р.о.), до трьох разів протягом 48год. після антигенної стимуляції, приводить до значного зниження в еозинофілах і акумуляції інших запальних лейкоцитів.

Протокол дослідження активності PDE НА SPA-основі

Скринінг сполук, які інгібують гідроліз cAMP до AMP за допомогою cAMP-специфічної фосфодіестерази типу-IV, проводять в 96-ямковому планшеті таким чином:

На 96-ямковий планшет при 30°C наносять випробувану сполуку (розчинену в 2мкл ДМСО), 188мкл субстратного буферу, що містить [2,8-³H]-аденозин-3',5'-циклічний фосфат (cAMP, 100нМ - 50мкМ), 10мМ MgCl₂, 1мМ EDTA, 50мМ Tris, pH 7,5. Взаємодію ініціюють додаванням рекомбінантного PDE4 людини (кількість регулюють таким чином, щоб ~10% продукту утворювалось за 10хв.). Взаємодію зупиняють через 10хв. шляхом додавання 1мг PDE-SPA-трансу (Amersham Pharmacia Biotech, Inc., Piscataway, NJ). AMP-продукт, що генерується, визначають кількісно на Wallac Microbeta® лічильнику для 96-ямкових планшетів (EG&G Wallac Co., Gaithersburg, MD). Сигнал за відсутності ферменту приймають за фоновий. За 100% активність приймають сигнал, що реєструється у присутності ферменту і ДМСО за вирахуванням фону. Процент інгібування розраховують відповідно. Значення IC₅₀ одержане шляхом наближення за методом нелінійної регресії до стандартного рівняння, що зв'язує 4-параметри/місця множинного зв'язування, на основі десятиточкового титрування.

Значення IC₅₀ для прикладів 1-33 визначають з 100нМ cAMP, використовуючи очищений злитий білок GST рекомбінантної фосфодіестерази IVa людини (met-248), що продукується системою експресії бакуловірус/Sf-9. Значення IC₅₀ повинні бути приблизно нижче 1000нМ, краще, приблизно нижче 250нМ і, ще краще, приблизно нижче 100нМ. Значення IC₅₀ для прикладів 1-33 знаходяться в межах від 0,1нМ до 90,0нМ.

Мається на увазі, що наступні приклади призначені для ілюстрації деяких переважних варіантів виконання винаходу, але не для обмеження винаходу.

Якщо не обумовлено особливо, експериментальні методики здійснюють у наступних умовах.

Всі операції виконують при кімнатній температурі або температурі навколишнього середовища - тобто при температурі в межах 18-25°C. Випаровування розчинника здійснюють, використовуючи роторний випарник при зниженому тиску (600-4000 паскаль: 4,5-30мм Hg) і температуру бані до 60°C. Протікання реакцій контролюють тонкошаровою хроматографією (ТШХ) і наведений час реакцій є тільки ілюстративним. Температури плавлення наведені без поправок і "розкл." означає розкладання. Наведені температури плавлення встановлені для сполук, одержаних згідно з описом. У деяких препаративних прикладах поліморфізм може приводити до виділення сполук з різними температурами плавлення. Структура і чистота всіх кінцевих продуктів доведені, щонайменше, одним з наступних методів: ТШХ, мас-спектрометрією, спектрометрією ядерного магнітного резонансу (ЯМР) або даними мікроаналізу. Виходи, коли вказані, наведені тільки для ілюстрації. Дані ЯМР, коли вказані, наведені у формі дельта (δ) значень для основних характеристичних протонів, виражених в мільйонних частках (м.ч.), по відношенню до тетраметилсилану (TMS) як внутрішній стандарт, встановлених при 300МГц, 400МГц або 500МГц із застосуванням вказаного розчинника.

Способи синтезу

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані наступними способами. Замісники є такими, як вказані для формули I, за винятком особливо обумовлених випадків.

За першим способом, схематично представленим схемою 1, відповідно заміщене похідне етил-2-хлорнікотинілацетату формули II піддають взаємодії з 1,5 еквівалентами триетилортоформіату і 5 еквівалентами оцтового ангідриду при 130°C і після видалення летких компонентів сирий 2-хлорнікотинілакрилат формули III відразу ж піддають взаємодії з 1,2 еквівалентами відповідно заміщеного галогенариламіну формули IV, такого як, наприклад, 3-броманілін, в галогенованому вуглеводневому розчиннику, такому як метиленхлорид, при температурі від 0°C до кімнатної температури. Після відповідного реакційного часу в межах від 2 до 24 годин 3-ариламіноакрилат, що утворюється, формули V може бути одержаний шляхом випаровування розчинника і додатково очищений хроматографією на силікагелі або кристалізацією з відповідного розчинника. Альтернативно, сполука формули V може бути використана на наступній стадії без додаткового очищення. Циклізацію сполуки формули V до 1-галогенарил-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-онкарбоксилату формули VI здійснюють шляхом обробки невеликим надлишком сильної основи, такої як гідрид лужного металу, наприклад, гідрид натрію, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, з вихідною температурою 0°C при нагріванні до кімнатної температури, за потреби, до завершення процесу. Продукт формули VI виділяють в неочищеній формі шляхом розбавлення великим об'ємом води з подальшими фільтруванням або екстракцією відповідним органічним розчинником, таким як діетиловий ефір, етилацетат або галогенований вуглеводневий розчинник, такий як хлороформ або метиленхлорид. Продукт може бути

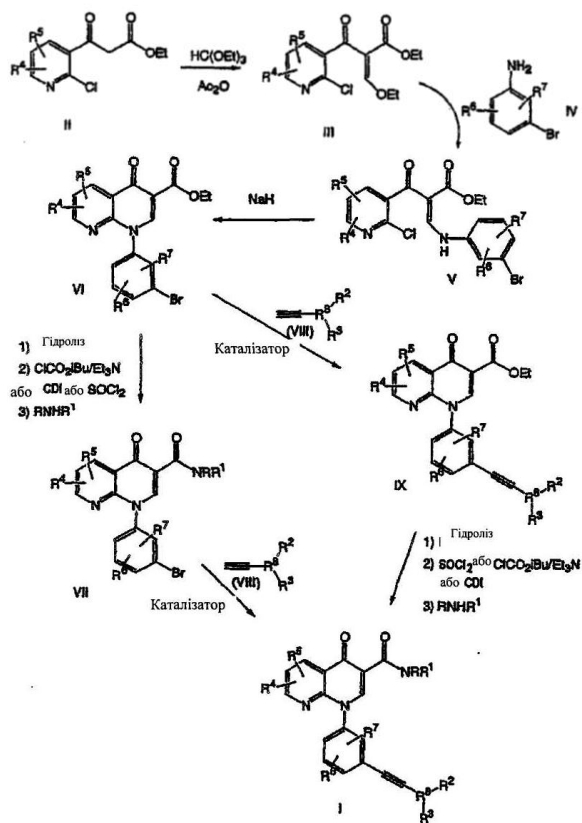
додатково очищений хроматографією на силікагелі, кристалізацією або тривалим перемішуванням у відповідному розчиннику з подальшим фільтруванням.

Одержаний таким чином складноефірний продукт формули VI може бути гідролізований до відповідного похідного карбонової кислоти в основних умовах із застосуванням водного розчину лужної основи, такої як лужний карбонат або, переважно, гідроксид натрію або калію, з органічним співрозчинником, таким як тетрагідрофуран або первинний, вторинний або третинний спирт, такий як метанол або етанол, або комбінацією вказаних розчинників при температурах в межах від кімнатної температури до температури кипіння за відповідний період часу. Одержану карбонову кислоту виділяють у неочищеній формі шляхом підкислювання із застосуванням водного розчину неорганічної кислоти, такої як соляна, сірчана або подібні кислоти, і фільтрування або екстракції відповідним органічним розчинником, таким як діетиловий ефір, етилацетат або галогенований вуглеводневий розчинник, такий як хлороформ або метиленхлорид. Продукт може бути додатково очищений хроматографією на силікагелі, кристалізацією або тривалим перемішуванням, у відповідному розчиннику з подальшим фільтруванням. Потім карбонову кислоту перетворюють у відповідний аналог первинного, вторинного або третинного амідів формули VII за будь-якою загальноприйнятою методикою, добре відомою хіміку-органіку, переважно, через первинне перетворення в змішаний ангідрид шляхом обробки невеликим надлишком, звичайно 1,25 еквівалента, відповідного алкілхлорформіату, такого як етил- або ізобутилхлорформіат, у присутності більшого надлишку, звичайно 2,5 еквіваленти, третинного органічного аміну, такого як триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, в органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при низькій температурі, переважно 0°C, за період часу від 30 хвилин до 3 годин. Альтернативно, кислота може бути перетворена в хлорангідрид шляхом дії, наприклад, тіонілхлориду. Потім додають надлишок, звичайно 5 або більше еквівалентів, відповідного первинного або вторинного аміну або водного розчину гідроксиду амонію і взаємодії дають здійснюватись при температурі в інтервалі від 0°C до кімнатної температури протягом досить тривалого часу, звичайно 1-24 годин. Необхідний амід формули VII потім виділяють в неочищеній формі шляхом осадження водою і фільтрування або екстракції відповідним органічним розчинником, таким як діетиловий ефір, етилацетат або галогенований вуглеводневий розчинник, такий як хлороформ або метиленхлорид. Продукт може бути додатково очищений хроматографією на силікагелі, кристалізацією або тривалим перемішуванням у відповідному розчиннику з подальшим фільтруванням. Альтернативно, амід формули VII може бути одержаний з кислоти і аміну за допомогою відповідного зв'язувального реагенту, такого як карбонілдіімідазол (GDI). У випадках, коли амідна група означає 2,6-дихлорпіридин-4-іл, використовують іншу методику, за якою аніон 4-аміно-3,5-дихлорпіридину одержують при низькій температурі, переважно, при 0°C, використовуючи

сильний лужний гідрид, такий як гідрид натрію, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і піддають взаємодії з хлорангідридом карбонової кислоти (від гідролізу складного ефіру формули VI), одержуваним за відповідною відомою методикою, звичайно під дією оксалілхлориду, активованого каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран.

Для синтезу сполук формули I, амідну сполуку формули VII піддають взаємодії з відповідно заміщеним ацетиленом формули VIII при каталізі сполуками перехідних металів, такими як біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид або [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), у відповідному розчиннику, такому як ТГФ або ДМФА, у присутності триетиламіну і солі одновалентної міді, такої як йодид одновалентної міді, при температурі в межах від кімнатної температури до температури кипіння, за відповідний період часу. Альтернативно, складноефірна сполука формули VI може бути піддана взаємодії тим же способом, що приводить до утворення сполуки формули IX, яку піддають вищевказаним процесам гідролізу і амідування, що приводять до сполуки формули I.

Схема 1

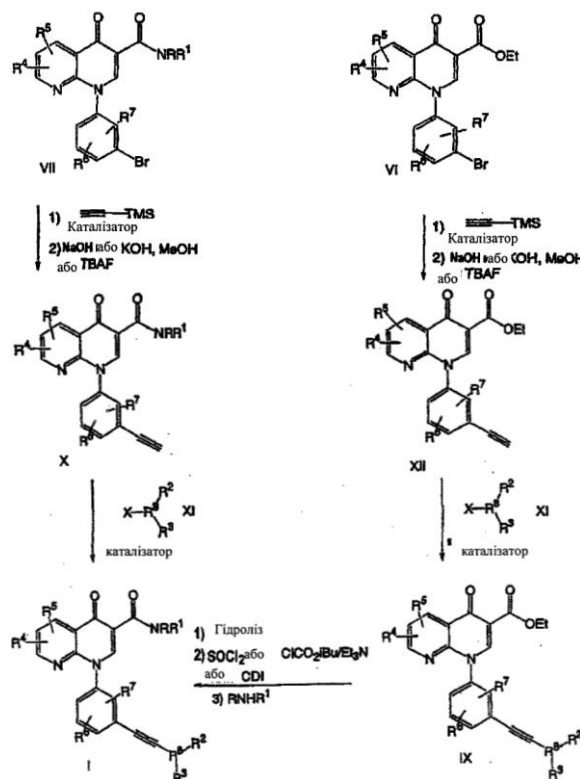


Згідно з другим підходом до синтезу сполук формули I, схематично наведеного на схемі 2, амід формули VII піддають взаємодії з триметилсилілацетиленом при каталізі сполуками перехідних металів, такими як біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид або [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), у відповідному розчиннику, такому як ТГФ або

ДМФА, у присутності триетиламіну і солі одновалентної міді, такої як йодид одновалентної міді, при температурі в межах від кімнатної температури до температури кипіння, за відповідний період часу. Одержану сполуку звільняють від TMS-захисної групи під дією водного розчину лужного гідроксиду, такого як гідроксид натрію або калію, у присутності органічного співрозчинника, такого як метанол, або альтернативно, шляхом обробки джерелом фториду, таким як тетрабутиламонійфторид, в розчині ТГФ, одержуючи ацетиленове похідне формули X.

Таку сполуку піддають взаємодії з відповідним алкіл- або арил-, або гетероарилгалогенідом формули XI при каталізі сполуками перехідних металів, такими як біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид або [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), у відповідному розчиннику, такому як ТГФ або ДМФА, у присутності триетиламіну і солі одновалентної міді, такої як йодид одновалентної міді, при температурі в межах від кімнатної температури до температури кипіння, за відповідний період часу, одержуючи сполуку формули I. Альтернативно, складноефірна сполука формули VI може бути оброблена тим же способом з одержанням сполуки формули IX, яку піддають вищевказаним процесам гідролізу і амідування, що приводять до сполуки формули I.

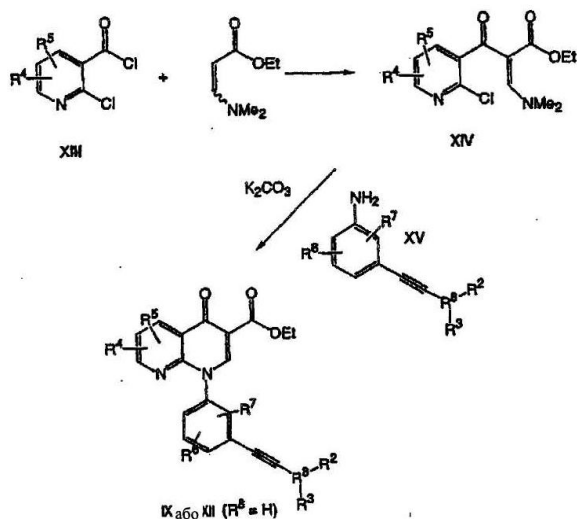
Схема 2



За альтернативним способом одержання ацетиленових складних ефірів формули IX або XII (де $\text{R}^8=\text{H}$), схематично зображеним на схемі 3, відповідно заміщений 2-хлорнікотиніолхлорид формули XIII піддають взаємодії з 3-діалкіламіноакрилатом, наприклад етил-3-диметиламіноакрилатом, у при-

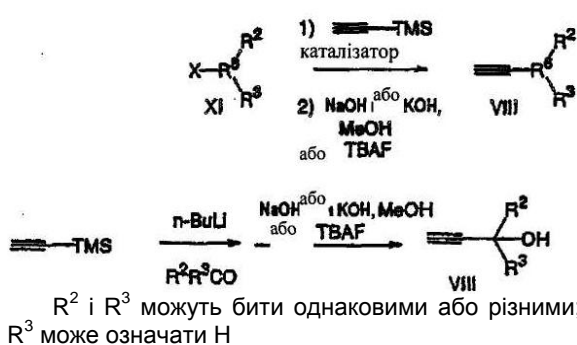
сутності третинного аміну, такого як триетиламін, в розчиннику, такому як толуол, при відповідній температурі, що дає 3-діалкіламіноакрилат формули XIV. Вказаний продукт піддають взаємодії з відповідно заміщеним 3-амінофенілацетиленовим похідним формули XV в розчиннику, такому як ДМФА або ацетонітрил, у присутності неорганічної основи, такої як карбонат калію, при відповідній температурі, одержуючи ацетиленовий складний ефір формули IX або XII (де $R^8=H$).

Схема 3



Більшість ацетиленових реагентів формули VIII, що використовуються в даному винаході, випускається промисловістю. За необхідністю, відповідно заміщені ацетилену формули VIII синтезують, як схематично вказано на схемі 4, переважно з відповідних галогенідів (XI) шляхом первинної конденсації з триметилсилілацетиленом в умовах каталізу сполуками перехідних металів з подальшим видаленням TMS групи, як зображено на схемі 2 в способі одержання сполук типу X або XII. Коли замісник R^8 на ацетилені означає вторинний або третинний спирт, аніон триметилсилілацетилену генерують при низькій температурі, використовуючи алкіллітійову основу, таку як н-бутиллітій, і піддають взаємодії з відповідно заміщеним альдегідом або кетоном, одержуючи необхідний реагент формули VIII.

Схема 4

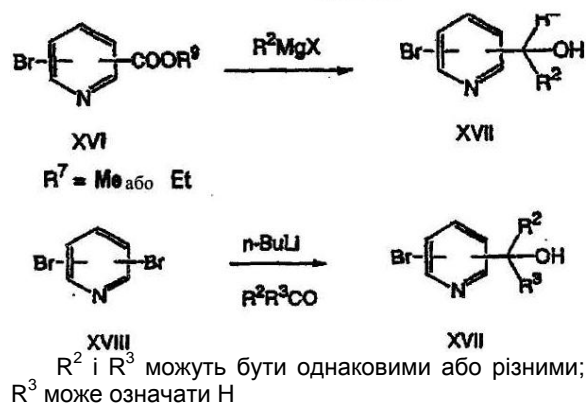


R^2 і R^3 можуть бути однаковими або різними; R^3 може означати H

Далі наведені приклади синтезу арил- і гете-

роарилгалогенідів, відповідних сполукам формули XI, що несуть вторинний або третинний спирт як замісник. Що стосується піридинових похідних (схема 5), галогензаміщений піридилкарбоксилат формули XVI може бути підданий взаємодії з металоорганічними сполуками, такими як реагент Гріньяра, що приводить до третинного спирту формули XVII. Альтернативно, дибромпіридиннесуча сполука формули XVIII може бути монометалювана із застосуванням алкіллітійових сполук, таких як н-бутиллітій, з подальшим приєднанням альдегіду або кетону, що приводить до сполуки формули XVII.

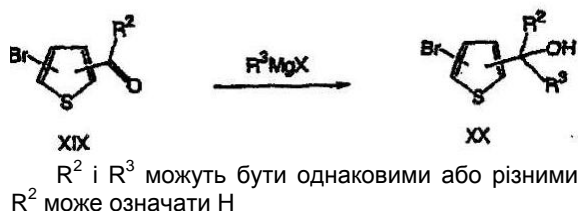
Схема 5



R^2 і R^3 можуть бути однаковими або різними; R^3 може означати H

Тіофенове похідне формули XX одержують шляхом взаємодії галогензаміщеного тіофенальдегіду або кетону формули XIX (схема 6) з металоорганічними сполуками, такими як реагент Гріньяра.

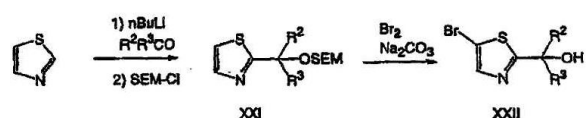
Схема 6



R^2 і R^3 можуть бути однаковими або різними; R^2 може означати H

Що стосується синтезу тіазолпохідних формули XXII, що описуються схемою 7, первинне металювання тіазолу із застосуванням алкіллітійових сполук, таких як н-бутиллітій, з подальшим приєднанням альдегіду або кетону, дає 2-тіазоліл-вторинний або третинний спирт, який зручно захищений, як наприклад, SEM-простий ефір формули XXI. Подальше бромовання приводить до введення атома броду в 5-положення при супутньому видаленні захисної групи, що дає сполуку формули XXII.

Схема 7



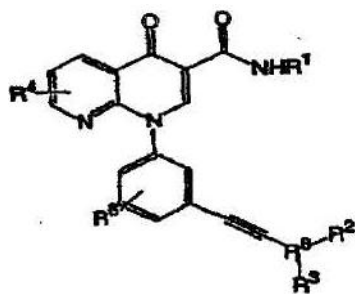
R^2 і R^3 можуть бути однаковими або різними;

R^3 може означати H

За необхідності, піридинові похідні можуть бути окислені до відповідних N-оксидів шляхом застосування добре відомих реагентів, таких як м-хлорпероксибензойна кислота або магніймонопероксифталат.

Приклади

Приклади 1-33, що відносяться до наступної формули, зведені в представлену нижче таблицю 1.



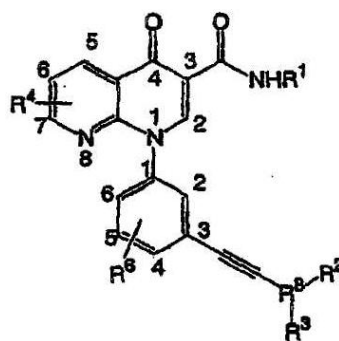
Таблиця 1

Приклад	R^1	R^2R^3	R^4	R^5
1	i-pr	Ph	H	H
2	i-pr	2-Pyr	H	H
3	i-pr	4-Pyr	H	H
4	i-pr	4-Pyr NO	H	H
5	i-pr	H	H	H
6	c-pr	H	H	H
7	i-pr	3-Pyr	H	H
8	i-pr	3-Pyr NO	H	H
9	c-pr	3-Pyr	H	H
10	i-pr		H	H
11	c-pr		H	H
12	i-pr		H	H
13	i-pr		H	H
14	i-pr		H	H
15	i-pr		H	H
16	c-pr	3-Pyr NO	H	H
17	i-pr		H	H
18	c-pr		H	H

Приклад	R^1	R^2R^3	R^4	R^5
19	i-pr		H	H
20	i-pr		H	H
21	i-pr		H	H
22	i-pr		H	H
23	i-pr		H	H
24	i-pr		H	H
25	i-pr		H	H
26	i-pr		H	H
27	i-pr		H	H
28	i-pr		H	H

Приклад	R^1	R^2R^3	R^4	R^5
29	c-pr		H	H
30	i-pr		H	H
31	i-pr		H	H
32	i-pr		H	H
33	H	3-Pyr NO	H	H

Приклади 1-33, що відносяться до наступної формули, зведені в представлену нижче таблицю 2.



Приклад	R ¹	R ² R ³	R ⁴	R ⁵
35		3-Pyr-NO	H	H
36	c-Bu	3-(OH)Ph	6-Me	H
37	3-Pyr	Ph	H	5-Me
38	CH ₂ Ph		H	H
39			H	H
40			7-Me	H
41	Ph		6-Cl	H
42			H	4-Cl
43			H	H
Приклад	R ¹	R ² R ³	R ⁴	R ⁵
44			H	5-OH
45			H	H
46		3-Pyr-NO	H	H
47		3-Pyr-NO	H	H
48			H	H
49	SO ₂ Ph		H	H
50			H	5-F
51			5-OH	H
52	Me		H	H
53	Et		H	H

Приклад 1

N-ізопропіл-1-[(3-феніл етиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: етил-3-(3-броманіліно)-2-(2-хлорнікотинілол)акрилат

Суміш етил-2-хлорнікотиніолацетату (41,1г, 180,5ммоль), триетилортоформіату (40,12г, 271ммоль) і оцтового ангідриду (92,05г, 902,5ммоль) нагрівають при 130°C протягом 2,5 годин. Леткі компоненти відганяють і одержаний

залишок двічі спільно упарюють з ксилолом. Маслянистий залишок розчиняють в метиленхлориді (250мл) і повільно додають 3-броманілін (37,25г, 216,6ммоль). Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин і розчинник випаровують. Одержану сиру сполуку використовують як таку на подальшій стадії.

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

Неочищену сполуку зі стадії 1 розчиняють в тетрагідрофурані (500мл), розчин охолоджують до 0°C і додають порціями гідрід натрію (у вигляді 60% дисперсії в маслі, 9,4г, 235ммоль). Після перемішування при 0° протягом 1 години одержаній суміші дають нагрітись до кімнатної температури. Через 2 години до суспензії, що утворилась, додають воду (400мл) і нерозчинний твердий продукт фільтрують і рясно промивають водою. Після висихання твердий продукт перемішують в діетиловому ефірі (150мл) при кімнатній температурі протягом 24 годин і фільтрують, одержуючи сполуку етил-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилат у вигляді твердої речовини з кремовим забарвленням.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 1,32 (т, 3H), 4,29 (кв, 2H), 7,54-7,63 (м, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,66-8,71 (м, 3H).

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

Суспензію етил 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилату зі стадії 2 (52,5г, 140,7ммоль) в суміші тетрагідрофурану (400мл), метанолу (400мл) і 1н водного гідроксиду натрію (280мл) нагрівають приблизно до 50°C при перемішуванні протягом 20 хвилин. Після охолодження суміш розбавляють водою (300мл) і додають 1н водний HCl (325мл). Після перемішування протягом 45 хвилин осад фільтрують, добре промивають водою і сушать, одержуючи 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбонову кислоту у вигляді твердої речовини з кремовим забарвленням.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 7,65 (т, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,87 (м, 2H), 9,01 (с, 1H).

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

До суспензії 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбонової кислоти зі стадії 3 (26,3г, 76ммоль) і триетиламіну (23,2г, 230ммоль) в тетрагідрофурані (1000мл) при 0°C додають ізобутилхлорформіат (18,85г, 138ммоль). Після перемішування при 0°C протягом 2 годин додають ізопропіламін (23г, 390ммоль) і суміші дають нагрітись до кімнатної і перемішують протягом ночі. Потім суміш розподіляють між етилацетатом і водою, органічну фазу сушать і упарюють до твердої речовини, яку розмішують в діетиловому ефірі при кімнатній температурі протягом 3 годин і фільтрують, одержуючи N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 1,25 (д, 6H), 4,17 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,73 (м, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,61 (ушир., NH).

Стадія 5: N-ізопропіл-1-[(3-фенілетиніл)феніл]-

1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Суміш аміду зі стадії 4, фенолацетилену (1,9екв.), триетиламіну (1,6екв.), трифенілфосфіну (0,06екв.) і біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлориду (0,05екв.) в ТГФ (16мл/ммоль) перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Йодид міді(I) (5мг/ммоль) додають до суміші і перемішують при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 18 годин. Після охолодження суміш гасять насиченим водним розчином хлориду амонію і розподіляють між етилацетатом і водою. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 1:9 діетилового ефіру і метиленхлориду, що дає твердий продукт, який перемішують в діетиловому ефірі при кімнатній температурі і фільтрують, одержуючи сполуку N-ізопропіл-1-[(3-фенілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 1,24 (д, 6H), 4,18 (м, 1H), 7,42 (т, 3H), 7,56-7,61 (м, 3H), 7,69 (м, 2H), 7,76 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,73 (м, 1H), 8,77 (дд, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,62 (ушир., NH).

Приклад 2

N-ізопропіл-1-[3-(2-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці для стадії 5 прикладу 1, але замінюючи фенолацетилен на 2-етинілпіридин, вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 1,25 (д, 6H), 4,18 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 2H), 7,71-7,76 (м, 2H), 7,81-7,85 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,78 (дд, 1H), 8,89 (с, 1H), 9,62 (ушир., NH).

Приклад 3

N-ізопропіл-1-[3-(4-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці для стадії 5 прикладу 1, але замінюючи фенолацетилен на 4-етинілпіридин (J. Org. Chem. 1996, 61, 6535), вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 1,24 (д, 6H), 4,18 (м, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,61 (м, 1H), 7,71-7,78 (м, 2H), 7,81 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,62 (м, 2H), 8,73 (м, 1H), 8,78 (дд, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,62 (ушир., NH).

Приклад 4

N-ізопропіл-1-[3-(1-оксидо-4-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

До розчину N-ізопропіл-1-[3-(4-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксаміду прикладу 3 в метиленхлориді (36мл/ммоль) і метанолі (3мл/ммоль) додають гексагідрат магніймонопероксифталату (MMPP, 3,6екв.) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають додаткову кількість MMPP (2екв.) і перемішування продовжують протягом 24 годин. Одержану суміш фільтрують через шар целіту, фільтрат розбавляють метиленхлоридом і промивають водним бікарбонатом натрію і водою. Після висушування органічну фазу упарюють і сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 10% метанолу в метиленхлориді, що дає вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

N-ЯМР (CDCl₃) δ 1,28 (д, 6H), 4,28 (м, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,46 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,67 (м, 1H), 8,14 (д, 2H), 8,69 (м, 1H), 8,81 (дд, 1H), 8,99 (с, 1H), 9,62 (ушир., NH).

Приклад 5

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

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

Слідуючи методиці для стадії 5 прикладу 1, але замінюючи фенолацетилен на триметилсилілацетилен, N-ізопропіл-1-[3-(триметилсилілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід одержують і використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2: N-ізопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Сирий продукт зі стадії 1 розчиняють в метанолі (12мл/ммоль) і додають 1н водний гідроксид натрію (3екв.), одержуючи суспензію. Суспензію суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин і метанол випаровують. Одержану водну суспензію розбавляють водою і продукт екстрагують етилацетатом. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 10% діетилового ефіру в метиленхлориді, що дає сполуку N-ізопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 1,24 (д, 6H), 3,81 (с, 1H), 4,17 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,64-7,71 (м, 3H), 7,81 (с, 1H), 8,72 (м, 1H), 8,76 (дд, 1H), 8,84 (с, 1H), 9,61 (ушир., NH).

Приклад 6

N-циклопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

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

Слідуючи методиці для стадії 4 прикладу 1, але замінюючи ізопропіламін на циклопропіламін, N-циклопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід одержують у вигляді пухнастої білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 0,59 (м, 2H), 0,80 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 7,59-7,68 (м, 2H), 7,72 (дд, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,72-8,81 (м, 2H), 8,89 (с, 1H), 9,70 (ушир., NH).

Стадії 2 і 3: N-циклопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці для стадій 1 і 2 прикладу 5, але замінюючи N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід продуктом зі стадії 1, одержують сполуку N-циклопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 0,66 (м, 2H), 0,85 (м, 2H), 2,97 (м, 1H), 3,18 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,65 (д, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,80 (дд, 1H), 8,98 (с, 1H), 9,74 (ушир., NH).

Приклад 7

N-ізопропіл-1-[3-(3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці для стадії 5 прикладу 1, але замінюючи фенолацетилен на N-ізопропіл-1-(3-

етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід з прикладу 5 і N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на 3-бромпіридин, одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

^1H -ЯМР (Ацетон- d_6) δ 1,24 (д, 6H), 4,18 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 8,58 (м, 1H), 8,74-8,79 (м, 3H), 8,88 (с, 1H), 9,62 (ушир., NH).

Приклад 8

N-ізопропіл-1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 4, але замінюючи N-ізопропіл-1-[3-(4-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на N-ізопропіл-1-[3-(3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід з прикладу 7, одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,28 (д, 6H), 4,28 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,45-7,49 (м, 2H), 7,57-7,62 (м, 2H), 7,69 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,81 (дд, 1H), 8,99 (с, 1H), 9,63 (ушир., NH).

Приклад 9

N-Циклопропіл-1-[3-(3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці стадії 5 прикладу 1, але замінюючи фенілацетилен на N-циклопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід з прикладу 6 і N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на 3-бромпіридин, одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 0,66 (м, 2H), 0,85 (м, 2H), 2,97 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,43-7,48 (м, 2H), 7,57 (т, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 8,55 (м, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,79 (дд, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,74 (ушир, NH).

Приклад 10

N-ізопропіл-1-[3-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці стадії 5 прикладу 1, але замінюючи фенілацетилен на 2-метил-3-бутин-2-ол, одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (Ацетон- d_6) δ 1,24 (д, 6H), 1,53 (с, 6H), 4,17 (м, 1H), 4,52 (с, 1H, OH), 7,58-7,65 (м, 4H), 7,68 (с, 1H), 8,72 (м, 1H), 8,77 (дд, 1H), 8,84 (с, 1H), 9,62 (ушир, NH).

Приклад 11

N-циклопропіл-1-[3-(3-гідрокси-3-метилбут-1-иніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 10, але замінюючи N-ізопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на N-циклопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід з прикладу 6, одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (Ацетон- d_6) δ 0,57 (м, 2H), 0,78 (м, 2H), 1,53 (с, 6H), 2,93 (м, 1H), 4,53 (с, 1H, OH), 7,58-7,65

(м, 4H), 7,67 (с, 1H), 8,72 (м, 1H), 8,76 (дд, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,69 (ушир, NH).

Приклад 12

N-ізопропіл-1-[3-(1-гідроксициклопентил)етинілфеніл]-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці стадії 5 прикладу 1, але замінюючи фенілацетилен на 1-етинілциклопентанол, одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,28 (д, 6H), 1,76-1,80 (м, 2H), 1,84-1,88 (м, 3H), 1,98-2,06 (м, 4H), 4,27 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,44-7,50 (м, 3H), 7,56 (д, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,79 (дд, 1H), 8,97 (с, 1H), 9,63 (ушир., NH).

Приклад 13

N-ізопропіл-1-[3-(1-гідроксициклопропіл)етинілфеніл]-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: 1-етинілциклопропанол

1-Етинілциклопропанол одержують за методикою, описаною в J. Org. Chem. 1976, 41, 1237, з [(1-етоксициклопропіл)окси]триметилсилану і етинілмагнійброміду і виділяють у вигляді рідкої речовини.

Стадія 2: N-ізопропіл-1-[3-(1-гідроксициклопропіл)етинілфеніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці стадії 5 прикладу 1, але замінюючи фенілацетилен на продукт наведеної вище стадії 1, сполуку N-ізопропіл-1-[3-(1-гідроксициклопропіл)етинілфеніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід одержують у вигляді твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,09 (м, 2H), 1,17 (м, 2H), 1,28 (д, 6H), 2,57 (с, 1H, OH), 4,28 (м, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,44-7,50 (м, 3H), 7,54 (д, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,79 (дд, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,63 (ушир., NH).

Приклад 14

N-ізопропіл-1-[3-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(трифторметил)бут-1-иніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: 1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)-4-(триметилсиліл)-бут-3-ин-2-ол

До розчину триметилсиліл ацетилену (4мл) в ТГФ (30мл) при -78°C додають 2,5М н-бутиллітію в гексані (14мл) і одержану суміш перемішують протягом 1 години. Надлишок гексафторацетону барботують через охолоджену суміш і перемішування продовжують протягом 4 годин. Після нагрівання до кімнатної температури суміш гасять насиченим водним розчином хлориду амонію і розподіляють між діетиловим ефіром і водою. Органічну фазу сушать і упарюють, одержуючи 1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)-4-(триметилсиліл)бут-3-ин-2-ол у вигляді рідкої речовини.

Стадія 2: N-ізопропіл-1-[3-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(трифторметил)бут-1-иніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

До розчину 1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)-4-(триметилсиліл)бут-3-ин-2-олу за наведеною вище стадією 1 (6,8ммоль) в 10мл ТГФ додають 1М тетрабутиламонійфторид (8,5мл) і одержану суміш нагрівають при кипінні із зворотним холодильником протягом 30 хвилин для видалення TMS-захисної групи. Потім застосовують методику ста-

дії 5 прикладу 1, але замінюючи фенілацетилен даним розчином, що приводить до утворення сполуки N-ізопропіл-1-[3-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(трифторметил)бут-1-иніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 1,24 (д, 6H), 4,17 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,72-7,79 (м, 2H), 7,83 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,14 (с, 1H, OH), 8,72 (м, 1H), 8,77 (дд, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,62 (ушир., NH).

Приклад 15

N-ізопропіл-1-[3-(3-гідрокси-3-фенілбут-1-иніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Суміш N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксаміду зі стадії 4 прикладу 1,2-феніл-3-бутин-2-олу (2екв.), триетиламіну (1,66екв.), біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (0,05екв.) і йодиду міді(I) (5мг/ммоль) в ДМФА (20мл/ммоль) нагрівають при 85°C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури одержану суміш гасять насиченим водним розчином хлориду амонію і розподіляють між етилацетатом і водою. Сирий продукт з органічної фази очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 20% діетилового ефіру в метиленхлориді. Очищений продукт перемішують в діетиловому ефірі при кімнатній температурі протягом 3 годин і фільтрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 1,24 (д, 6H), 1,79 (с, 3H), 4,18 (м, 1H), 5,22 (с, 1H, OH), 7,26 (т, 1H), 7,35 (т, 2H), 7,59 (м, 1H), 7,66 (м, 3H), 7,73 (д, 2H), 7,76 (с, 1H), 8,72 (м, 1H), 8,77 (дд, 1H), 8,84 (с, 1H), 9,62 (ушир., NH).

Приклад 16

N-циклопропіл-1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: 3-етинілпіридин-N-оксид

До розчину 3-етинілпіридину в метиленхлориді (5мл/ммоль) при кімнатній температурі додають м-хлорпероксибензойну кислоту (m-CPBA, 70% чистоти, 1,2екв.) і одержану суміш перемішують протягом 2 годин. Додають додаткову кількість m-CPBA (0,25екв.) і перемішування продовжують протягом 1 години. Додають гідроксид кальцію (2екв.) і через 15 хвилин суміш фільтрують через целіт і фільтрат упарюють. Твердий залишок перемішують в діетиловому ефірі протягом 3 годин і фільтрують, одержуючи сполуку 3-етинілпіридин-N-оксид у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: N-циклопропіл-1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 15, але замінюючи N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на N-циклопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід зі стадії 1 прикладу 6 і 2-феніл-3-бутин-2-ол на 3-етинілпіридин-N-оксид зі стадії 1, одержують сполуку N-циклопропіл-1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-

нафтиридин-4-он-3-карбоксамід у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 0,66 (м, 2H), 0,84 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,45-7,48 (м, 2H), 7,58-7,62 (м, 2H), 7,69 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,79 (дд, 1H), 8,99 (с, 1H), 9,73 (ушир., NH).

Приклад 17

N-ізопропіл-1-[3-(3-аміно-3-етилпент-1-иніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 15, але замінюючи 2-феніл-3-бутин-2-ол на 1,1-діетилпропаргіламін, вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,05 (т, 6H), 1,28 (д, 6H), 1,57 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 4,27 (м, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,44-7,49 (м, 3H), 7,53 (д, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,79 (дд, 1H), 8,97 (с, 1H), 9,63 (ушир., NH). (NH₂ не спостерігається).

Приклад 18

N-циклопропіл-1-[3-(3-аміно-3-етилпент-1-иніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 17, але замінюючи N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на N-циклопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід зі стадії 1 прикладу 6, вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 0,66 (м, 2H), 0,84 (м, 2H), 1,05 (т, 6H), 1,57 (м, 2H), 1,70 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,44-7,49 (м, 3H), 7,54 (д, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,77 (дд, 1H), 8,97 (с, 1H), 9,75 (ушир., NH). (NH₂ не спостерігається).

Приклад 19

N-ізопропіл-1-[3-(3-хінолінілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 15, але замінюючи 2-феніл-3-бутин-2-ол на N-ізопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід зі стадії 2 прикладу 5 і N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на 3-бромхінолін, вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,32 (д, 6H), 4,32 (м, 1H), 7,48-7,51 (м, 2H), 7,58-7,65 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,73-7,80 (м, 2H), 7,83 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,85 (дд, 1H), 9,02 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 9,65 (ушир., NH).

Приклад 20

N-ізопропіл-1-[3-(1-оксидо-3-хінолінілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 19, але замінюючи 3-бромхінолін на 3-бромхінолін-N-оксид, вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,33 (д, 6H), 4,32 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 2H), 7,63 (т, 1H), 7,68-7,73 (м, 2H), 7,75-7,83 (м, 2H), 7,88-7,92 (м, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,73-8,78 (м, 2H), 8,86 (дд, 1H), 9,05 (с, 1H), 9,67 (ушир., NH).

Приклад 21

N-ізопропіл-1-[3-(циклопропілетиніл)феніл]-

1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 15, але замінюючи 2-феніл-3-бутин-2-ол на циклопропілацетилен (Tetrahedron letters 2000, 41, 4007), вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді сірої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 0,83 (м, 2H), 0,90 (м, 2H), 1,31 (д, 6H), 1,48 (м, 1H), 4,31 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 3H), 7,55 (д, 1H), 8,72 (м, 1H), 8,83 (дд, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,68 (ушир., NH).

Приклад 22

N-Ізопропіл-1-[3-(6-аміно-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 19, але замінюючи 3-бромхінолін на 5-бром-2-амінопіридин, вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,33 (д, 6H), 4,31 (м, 1H), 4,71 (ушир., NH₂), 6,49 (д, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,54-7,60 (м, 3H), 7,68 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,72 (м, 1H), 8,83 (дд, 1H), 9,04 (с, 1H), 9,67 (ушир., NH).

Приклад 23

N-Ізопропіл-1-[3-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-1-оксидо-3-піридинілетиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: 3-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин

До розчину етил 5-бромнікотинату (1,02г, 4,4ммоль) в діетиловому ефірі (15мл) при -30°C додають 3М розчин метилмагнійброміду в діетиловому ефірі (4мл, 12ммоль). Одержану суспензію нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджують і гасять надлишком 0,5М водного одноосновного фосфату натрію і розподіляють між діетиловим ефіром і водою. Продукт з органічної фази очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 2:1:2 діетилового ефіру, пентану і насиченого аміаком метиленхлориду, одержуючи сполуку 3-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин у вигляді жовтого масла.

Стадія 2: 3-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-N-оксид

До розчину 3-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридину зі стадії 1 (3,1ммоль) в хлороформі (10мл) додають м-хлорпероксибензойну кислоту 70% (1,5екв.) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додають надлишок гідроксиду кальцію і після перемішування протягом 5 хвилин суміш фільтрують через целіт і фільтрат упарюють. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи 10% етанолом в метиленхлориді (насиченому аміаком), що дає сполуку, 3-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-N-оксид, у вигляді твердої речовини.

Стадія 3: N-ізопропіл-1-[3-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-1-оксидо-3-тридинілетиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 15, але замінюючи 2-феніл-3-бутин-2-ол на N-ізопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід з прикладу 5 і N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-

карбоксамід на 3-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-N-оксид зі стадії 2, сполуку N-ізопропіл-1-[3-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-1-оксидо-3-піридинілетиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід одержують у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,32 (д, 6H), 1,64 (с, 6H), 2,22 (ушир., 1H, OH), 4,30 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 2H), 7,60 (т, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,70 (ушир., 2H), 8,73 (м, 1H), 8,84 (дд, 1H), 9,03 (с, 1H), 9,68 (ушир., NH).

Приклад 24

N-Ізопропіл-1-[3-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-піридинілетиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: 5-бром-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин

До суспензії 2,5-дибромпіридину в толуолі (12мл/ммоль), охолодженої до -78°C, додають 2,5М н-бутиллітій в гексані (1,05екв.) і одержану суміш перемішують при охолодженні протягом 2,5 годин. Додають ацетон (2екв.) і перемішування продовжують протягом 1,5год. Після гасіння насиченим водним розчином хлориду амонію, суміш нагрівають до кімнатної температури і розподіляють між етилацетатом і водою. Продукт з органічної фази очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 20% етилацетату в гексані, що дає сполуку 5-бром-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин у вигляді сиропу.

Стадія 2: 5-бром-2-(1-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метокси]етил)-піридин

До розчину 5-бром-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піридину зі стадії 1 (14ммоль) в метиленхлориді (50мл) при 0°C додають N,N-діізопропілетиламін (37,3ммоль) і 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (15,3ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш гасять насиченим водним розчином хлориду амонію і розподіляють між метиленхлоридом і водою. Сирий продукт з органічної фази очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 6% етилацетату в гексані, що дає сполуку 5-бром-2-(1-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метокси]етил)піридин.

Стадія 3: 2-(1-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метокси]етил)-5-[[триметилсиліл)етиніл]піридин

Слідуючи методиці стадії 5 прикладу 1, але замінюючи N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на продукт наведеної вище стадії 2 і фенілацетилен на триметилсилілацетилен, одержують сполуку 2-(1-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метокси]етил)-5-[[триметилсиліл)етиніл]піридин.

Стадія 4: 5-етиніл-2-(1-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метокси]етил)-піридин

Слідуючи методиці стадії 2 прикладу 5, але замінюючи N-ізопропіл-1-[3-(триметилсилілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на продукт наведеної вище стадії 3, одержують спо-

луку 5-етиніл-2-(1-метил-1-{{2-триметилсиліл}етокси}метокси)етил)піридин.

Стадія 5: N-ізопропіл-1-(3-{{6-(1-метил-1-{{2-триметилсиліл}етокси}метокси)етил}піридин-3-іл}етиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці стадії 5 прикладу 1, але замінюючи фенілацетилен на продукт наведеної вище стадії 4, одержують сполуку N-ізопропіл-1-(3-{{6-(1-метил-1-{{2-триметилсиліл}етокси}метокси)етил}піридин-3-іл}етиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід.

Стадія 6: N-ізопропіл-1-(3-{{6-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-піридинілетиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

До розчину N-ізопропіл-1-(3-{{6-(1-метил-1-{{2-триметилсиліл}етокси}метокси)етил}піридин-3-іл}етиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксаміду, продукту вищевказаної стадії 5, в метиленхлориді (32мл/ммоль) при 0°C додають трифтороцтову кислоту (3,2мл/ммоль). Одержану суміш перемішують при 0°C протягом 2 годин, потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш нейтралізують, повільно додаючи насичений водний розчин бікарбонату натрію, і розподіляють між метиленхлоридом і водою. Сирий продукт з органічної фази очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 40% діетилового ефіру в метиленхлориді, очищений продукт перемішують в діетиловому ефірі при кімнатній температурі протягом 2 годин і фільтрують, одержуючи сполуку N-ізопропіл-1-(3-{{6-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-піридинілетиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 1,24 (д, 6H), 1,50 (с, 6H), 4,18 (м, 1H), 4,57 (с, 1H, OH), 7,61 (м, 1H), 7,69-7,74 (м, 3H), 7,78 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,78 (дд, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,63 (ушир., NH).

Приклад 25

N-ізопропіл-1-(3-{{6-(1-гідрокси-1-метилетил)-1-оксидо-3-піридинілетиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці стадії 2 прикладу 23, але замінюючи 3-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин на N-ізопропіл-1-(3-{{6-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-піридинілетиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід з прикладу 24, вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 1,25 (д, 6H), 1,60 (с, 6H), 4,18 (м, 1H), 7,24 (с, 1H, OH), 7,60-7,63 (м, 3H), 7,72-7,78 (м, 2H), 7,82 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,78 (дд, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,62 (ушир., NH).

Приклад 26

N-ізопропіл-1-(3-{{4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-піридинілетиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: метил-2-бромізонікотинат

До розчину 2-бромізонікотинової кислоти (Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 2446) (2,0г) в тетрагідрофурані (100мл) додають надлишок ефірного діазометану і одержану суміш перемішують при

кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш упарюють і продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 1:3 етилацетату і гексану, що дає складний ефір метил-2-бромізонікотинату у вигляді безбарвної рідини.

Стадія 2: 2-бром-4-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин

Слідуючи методиці стадії 1 прикладу 23, але замінюючи етил-5-бромнікотинат на метил-2-бромізонікотинат з наведеної вище стадії 1, сполуку 2-бром-4-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин одержують у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: N-ізопропіл-1-(3-{{4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-піридинілетиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 19, але замінюючи 3-бромхінолін на 2-бром-4-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин з наведеної вище стадії 2, сполуку N-ізопропіл-1-(3-{{4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-піридинілетиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід одержують у вигляді жовтої пінистої речовини.

¹H-ЯМР (Ацетон-d₆) δ 1,27 (д, 6H), 1,55 (с, 6H), 4,20 (м, 1H), 4,42 (с, 1H, OH), 7,52 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,72-7,79 (м, 3H), 7,84 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,80 (дд, 1H), 8,92 (с, 1H), 9,65 (ушир., NH).

Приклад 27

N-ізопропіл-1-(3-{{5-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-піридинілетиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: 2-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин

Розчин 2,5-дибромпіридину в діетиловому ефірі (5мл/ммоль) охолоджують до -78°C і повільно додають 2,5М н-бутиллітію в гексані (1,05екв.). Після охолодження протягом 2год. додають ацетон (1,3екв.) і перемішування продовжують протягом 1 години. Одержану суміш гасять насиченим водним розчином хлориду амонію, нагрівають до кімнатної температури і розподіляють між діетиловим ефіром і водою. Сирий продукт з органічної фази розтирають в суміші 1:1 діетиловий ефір-гексан і фільтрують, одержуючи сполуку 2-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин у вигляді твердої речовини.

Стадія 2: 5-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-[[триметилсиліл]етиніл]піридин

Слідуючи методиці прикладу 15, але замінюючи N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на продукт наведеної вище стадії 1, 2-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин і 2-феніл-3-бутин-2-ол на триметилсилілацетилен, одержують сполуку 5-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-[[триметилсиліл]етиніл]піридин.

Стадія 3: 2-етиніл-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин

Слідуючи методиці стадії 2 прикладу 5, але замінюючи N-ізопропіл-1-(3-{{триметилсилілетиніл}феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на продукт наведеної вище стадії 2 5-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-[[триметилсиліл]етиніл]піридин, одержують сполуку 2-етиніл-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин.

Стадія 4: N-ізопропіл-1-(3-{{5-(1-гідрокси-1-

метилетил)-2-піридинілетиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 15, але замінюючи 2-феніл-3-бутин-2-ол на продукт наведеної вище стадії 3 2-етиніл-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин, одержують сполуку N-ізопропіл-1-{3-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-піридинілетиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,32 (д, 6H), 1,66 (с, 6H), 2,08 (с, 1H, OH), 4,31 (м, 1H), 7,46-7,55 (м, 3H), 7,61 (т, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 8,73 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,83 (дд, 1H), 9,04 (с, 1H), 9,67 (ушир., NH).

Приклад 28

N-ізопропіл-1-{3-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-піридинілетиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: 2-бром-6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин

Слідуючи методиці стадії 1 прикладу 27, але замінюючи 2,5-дибромпіридин на 2,6-дибромпіридин, одержують сполуку 2-бром-6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин у вигляді твердої речовини.

Стадія 2: N-ізопропіл-1-{3-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-піридинілетиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 19, але замінюючи 3-бромхінолін на продукт наведеної вище стадії 1,2-бром-6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин, одержують сполуку N-ізопропіл-1-{3-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-піридинілетиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,31 (д, 6H), 1,58 (с, 6H), 4,32 (м, 1H), 4,83 (с, 1H, OH), 7,38 (д, 1H), 7,43-7,52 (м, 3H), 7,60 (т, 1H), 7,70-7,75 (м, 2H), 7,79 (д, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,84 (дд, 1H), 9,03 (с, 1H), 9,66 (ушир., NH).

Приклад 29

N-циклопропіл-1-{3-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-1-оксидо-3-піридинілетиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: 5-бром-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-N-оксид

Слідуючи методиці стадії 2 прикладу 23, але замінюючи 3-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин на 5-бром-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин зі стадії 1 прикладу 24, одержують сполуку 5-бром-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-N-оксид.

Стадія 2: N-циклопропіл-1-{3-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-1-оксидо-3-піридинілетиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 15, але замінюючи 2-феніл-3-бутин-2-ол на N-циклопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід з прикладу 6 і N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на 5-бром-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-N-оксид з наведеної вище стадії 1, сполуку, N-циклопропіл-1-{3-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-1-оксидо-3-піридинілетиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід одержують у вигляді твердого продукту.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 0,66 (м, 2H), 0,84 (м, 2H),

1,66 (с, 6H), 2,96 (м, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,43-7,50 (м, 4H), 7,58-7,62 (м, 2H), 7,69 (д, 1H), 8,33 (с, 1H, OH), 8,69 (м, 1H), 8,79 (дд, 1H), 8,99 (с, 1H), 9,73 (ушир., NH).

Приклад 30

Ізопропіл-1-(3-[(4-піридин-3-ілфеніл)етиніл]феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: 3-(4-бромфеніл)піридин

Суміш 1,3-пропандіолового циклічного ефіру піридин-3-боронової кислоти, 4-бромйодбензолу (1,1екв.), [1,1'-

біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (0,05екв.) і 2М водного карбонату натрію (5екв.) в N,N-диметилформаміді (2мл/ммоль) перемішують при 85°C протягом 4 годин. Після гасіння насиченим водним розчином хлориду амонію суміш розподіляють між етилацетатом і водою і сирий продукт з органічної фази очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 1:9 етилацетату і гексану, що дає сполуку 3-(4-бромфеніл)піридин у вигляді твердої речовини.

Стадія 2: N-ізопропіл-1-{3-[(4-піридин-3-ілфеніл)етиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 19, але замінюючи 3-бромхінолін на продукт наведеної вище стадії 1, одержують сполуку N-ізопропіл-1-{3-[(4-піридин-3-ілфеніл)етиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,28 (д, 6H), 4,28 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,53-7,64 (м, 6H), 7,70 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,82 (дд, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 9,63 (ушир., NH).

Приклад 31

N-ізопропіл-1-(3-[(5-(1-гідрокси-1-метилетил)тієн-2-іл)етиніл]феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: 2-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен

До розчину 2-ацетил-5-бромтіофену в ТГФ (2,5мл/ммоль) при -30°C додають 1,4М метилмагнійбромід в 3:1 суміші толуол-ТГФ (1,5екв.) і одержану суміш нагрівають до -10°C і перемішують протягом 1,5 годин. Після гасіння насиченим водним розчином хлориду амонію, суміш розподіляють між діетиловим ефіром і водою. Органічну фракцію сушать і упарюють і сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 1:4 діетилового ефіру і гексану, що дає сполуку 2-бром-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен.

Стадія 2: 2-(1-гідрокси-1-метилетил)-5-триметилсилілетинілтіофен

Слідуючи методиці прикладу 15, але замінюючи N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на продукт наведеної вище стадії 1 і 2-феніл-3-бутин-2-ол на триметилсилілацетилен, одержують сполуку 2-(1-гідрокси-1-метилетил)-5-триметилсилілетинілтіофен.

Стадія 3: 2-етиніл-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен

Слідуючи методиці стадії 2 прикладу 5, але замінюючи N-ізопропіл-1-{3-(триметилсилілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-

нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на продукт наведеної вище стадії 2, одержують сполуку 2-етиніл-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен.

Стадія 4: N-ізопропіл-1-(3-[[5-(1-гідрокси-1-метилетил)тієн-2-іл]етиніл]феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 15, але замінюючи 2-феніл-3-бутин-2-ол на продукт наведеної вище стадії 3 2-етиніл-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен, сполуку N-ізопропіл-1-(3-[[5-(1-гідрокси-1-метилетил)тієн-2-іл]етиніл]феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід одержують у вигляді твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,31 (д, 6H), 1,70 (с, 6H), 2,42 (с, 1H, OH), 4,31 (м, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 8,73 (м, 1H), 8,84 (дд, 1H), 9,02 (с, 1H), 9,68 (ушир., NH).

Приклад 32

N-ізопропіл-1-(3-[[2-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-іл]етиніл]феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Стадія 1: 2-(1-гідрокси-1-метилетил)тіазол

До розчину тіазолу в діетиловому ефірі (1мл/ммоль) при -78°C додають 2,2М н-бутиллітій в гексані (1,1екв.) і одержану суміш перемішують протягом 30 хвилин. Додають ацетон (1,2екв.) і суміш перемішують при -78°C протягом ще 30 хвилин. Суміш гасять охолодженням насиченим водним розчином хлориду амонію і нагрівають до кімнатної температури, потім розподіляють між діетиловим ефіром і водою. Органічну фазу сушать і упарюють, одержуючи сирий продукт у вигляді оранжево-коричневого масла, яке використовують як таке на наступній стадії.

Стадія 2: 2-(1-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метокси]етил)тіазол

Слідуючи методиці стадії 2 прикладу 24, але замінюючи 5-бром-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин на продукт наведеної вище стадії 1, сполуку 2-(1-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метокси]етил)тіазол одержують у вигляді масла.

Стадія 3: 5-бром-2-(1-гідрокси-1-метилетил)тіазол

До розчину 2-(1-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метокси]етил)тіазолу зі стадії 2 в хлороформі (2мл/ммоль) при кімнатній температурі додають бром (2 молярних екв.) і одержану суміш перемішують протягом 1 години. Додають бікарбонат натрію (0,55екв.) і суміш перемішують протягом 5 годин. Додають додаткову кількість бікарбонату натрію (0,55екв.) і перемішування продовжують протягом 18 годин. Після закінчення додавання бікарбонату натрію (0,55екв.) суміш перемішують ще 5 годин, розбавляють хлороформом і органічну фазу промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім водою, сушать і упарюють. Сирий продукт очищають хроматографією, елюючи сумішшю 3:7 етилацетату і гексану, що дає необхідний продукт.

Стадія 4: N-ізопропіл-1-(3-[[2-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-іл]етиніл]феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 19, але замінюючи 3-бромхінолін на продукт наведеної вище стадії

3, сполуку N-ізопропіл-1-(3-[[2-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-іл]етиніл]феніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід, одержують у вигляді твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,29 (д, 6H), 1,68 (с, 6H), 2,90 (с, 1H, OH), 4,28 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,54-7,60 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,80 (дд, 1H), 8,99 (с, 1H), 9,63 (ушир., NH).

Приклад 33

1-[3-(1-Окси-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

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

Слідуючи методиці стадії 4 прикладу 1, але замінюючи ізопропіламін на 28% водний гідроксид амонію, сполуку 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід одержують у вигляді твердої речовини.

Стадія 2: 1-[3-(триметилсилілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці стадії 5 прикладу 1, але замінюючи N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на 1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід наведеної вище стадії 1 і фенілацетиле на триметилсилілацетиле, продукт 1-[3-(триметилсилілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід одержують у вигляді твердої речовини.

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

До розчину 1-[3-(триметилсилілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксаміду зі стадії 2 в ТГФ (30мл/ммоль) при 0°C додають 1М тетрабутиламонійфторид в ТГФ (1,5екв.) і одержану суміш перемішують при 0°C протягом 30 хвилин. Суміш розподіляють між метиленхлоридом і водою і органічну фазу сушать і упарюють. Сирий продукт 1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід використовують як такий на наступній стадії.

Стадія 4: 1-[3-(1-окси-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід

Слідуючи методиці прикладу 19, але замінюючи N-ізопропіл-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на 1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід зі стадії 3 і 3-бромхінолін на 3-бромпіридин-N-оксид, 1-[3-(1-окси-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід одержують у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,84 (ушир., 1H, NH), 7,30 (м, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,64 (т, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,88 (дд, 1H), 9,05 (с, 1H), 9,52 (ушир., 1H, NH).

Приклад 34

1-[3-(1-Окси-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбонова кислота

Стадія 1: етил-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилат

Слідуючи методикам стадій 1 і 2 прикладу 5, але замінюючи вихідний продукт N-ізопропіл-1-(3-

бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на етил-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилат зі стадії 2 прикладу 1, сполуку етил-1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилат одержують у вигляді твердої речовини.

Стадія 2: етил-1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-нафтиридин-4-он-3-карбоксилат

Слідуючи методиці прикладу 15, але замінюючи 2-феніл-3-бутин-2-ол на етил 1-(3-етинілфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилат з наведеної вище стадії 1 і N-ізопропіл-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксамід на 3-бромпіридин-N-оксид, сполуку етил-1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилат одержують у вигляді твердої речовини.

Стадія 3: 1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]-

нафтиридин-4-он-3-карбонова кислота

Слідуючи методиці стадії 3 прикладу 1, але замінюючи етил-1-(3-бромфеніл)-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилат на складний ефір з наведеної вище стадії 2, етил-1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбоксилат, 1-[3-(1-оксидо-3-піридинілетиніл)феніл]-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он-3-карбонову кислоту одержують у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,46 (т, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,70 (т, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,81 (дд, 1H), 8,89 (м, 1H), 8,97 (с, 1H).

Інші зміни і модифікації, очевидні для фахівця в даній області, входять в об'єм даного винаходу і формулювань прикладених пунктів. Передбачається, що даний винахід обмежується тільки прикладеними пунктами.