

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **018068**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.05.30

(21) Номер заявки
201001413

(22) Дата подачи заявки
2009.02.27

(51) Int. Cl. **C07D 221/12** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/12 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
C07D 491/12 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ TLR**

(31) **61/033,139; 61/148,336**

(32) **2008.03.03; 2009.01.29**

(33) **US**

(43) **2011.04.29**

(86) **PCT/US2009/035563**

(87) **WO 2009/111337 2009.09.11**

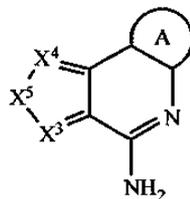
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АЙРМ ЛЛК (ВМ); НОВАРТИС АГ
(СН)**

(72) Изобретатель:
**Ву Том Яосянь, Ли Йонкай, Кортес
Алекс, Зоу Йэфень, Мишра Пранаб,
Чжан Сяою (US), Скибински Дейвид
(IT), Сингх Манмохан, Валианте
Николас (US)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,
Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов
Ю.В. (RU)**

(56) **US-A-5741909**
WO-A-2007109813
FERRARIS DANA ET AL.: "Design and
synthesis of poly ADP-ribose polymerase-1 inhibitors.
2. Biological evaluation of aza-5(H)-phenanthridin-6-
ones as potent, aqueous-soluble compounds for
the treatment of ischemic injuries", **JOURNAL OF
MEDICINAL CHEMISTRY**, vol. 46, no. 14, 3 July
2003 (2003-07-03), pages 3138-3151, XP002531095,
ISSN: 0022-2623, page 3139, compound 12

(57) В изобретении описан новый класс соединений формулы (I-A)



фармакологические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, ассоциированных с Toll-подобными рецепторами, включая TLR7 и TLR8. В первом объекте соединения пригодны для использования в качестве адъювантов для повышения эффективности вакцины (формула I), где X³ обозначает N, X⁴ обозначает N или CR³, а X⁵ обозначает -CR⁴=CR⁵.

B1**018068****018068****B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

В настоящей заявке испрашивается приоритет в связи с предварительными заявками 35 U.S.C. § 119(e) U.S. № 61/033139, поданной 3 марта 2008 г, и U.S. № 61/148336, поданной 29 января 2009 г. Содержание заявок в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылок.

Государственная поддержка

Настоящее изобретение поддержано правительством, грантом DTRA № HDTRA1-07-9-0001 Министерства обороны. Правительство имеет определенные права на изобретение.

Область изобретения

Изобретение относится к модуляторам Toll-подобных рецепторов и к способам применения таких соединений.

Предпосылки создания изобретения

Раннее распознавание специфических классов патогенов выполняется врожденной иммунной системой с помощью образраспознающих рецепторов (ОРР). Детектируемые патогены включают вирусы, бактерии, простейших и грибы, каждый из которых конститутивно экспрессирует набор класс-специфичных устойчивых к мутации молекул, так называемых патоген-ассоциированных молекулярных образов (ПАМО). Такие молекулярные маркеры могут состоять из белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот или их комбинаций, и они могут располагаться как внутри патогена, так и на его внешней оболочке. Примеры ПАМО включают бактериальные углеводы (липополисахарид или ЛПС, маннозу), нуклеиновые кислоты (бактериальные или вирусные РНК или ДНК), пептидогликаны и липотейхоевые кислоты (из грамположительных бактерий), N-формилметионин, липопротеины и грибковые гликаны.

Образраспознающие рецепторы используют три свойства ПАМО. Первое свойство заключается в конститутивной экспрессии, которая позволяет хозяину распознавать патоген независимо от его жизненного цикла. Второе свойство - ПАМО являются класс-специфичными, что позволяет хозяину различать один патоген от другого и тем самым направлять иммунный ответ. Третье свойство - устойчивость к мутациям, что позволяет хозяину распознавать патоген независимо от его конкретного штамма.

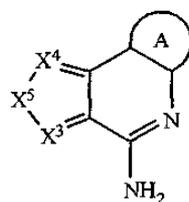
ОРР принимают участие не только в распознавании патогена по его ПАМО, но и выполняют другие функции. При связывании ОРР образуют кластеры, используют другие внутриклеточные и внеклеточные белки для образования комплекса и индуцируют каскады сигналов, которые в конечном счете воздействуют на транскрипцию. Кроме того, ОРР принимают участие в активации функций комплемента, коагуляции, фагоцитоза, воспаления и апоптоза в ответ на идентификацию патогена.

ОРР можно разделить на клеточные ОРР и сигнальные ОРР. Сигнальные ОРР включают многочисленное семейство мембраносвязанных Toll-подобных рецепторов (TLR) и цитоплазматические NOD-подобные рецепторы, в то время как клеточные ОРР ускоряют прикрепление, захват и разрушение микроорганизмов фагоцитами и при этом не передают внутриклеточный сигнал, клеточные ОРР расположены на всех фагоцитах и опосредуют удаление апоптотных клеток. Кроме того, клеточные ОРР распознают углеводы и включают маннозные рецепторы макрофагов, глюкановые рецепторы, присутствующие на всех фагоцитах, и фагоцитарные рецепторы, которые распознают заряженные лиганды.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении предлагаются соединения и их фармацевтические композиции, которые пригодны в качестве модуляторов Toll-подобных рецепторов.

В одном объекте настоящего изобретения предлагаются такие соединения, их фармацевтически приемлемые соли формулы (I-A), способы их применения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения



формула (I-A)

где X^3 обозначает N;

X^4 обозначает CR^3 ;

X^5 обозначает $-CR^4=CR^5-$;

R^3 обозначает H;

R^4 обозначает H;

R^5 выбирают из галогена, $-C(O)OR^7$, $-N(R^9)_2$, $-NHN(R^9)_2$, $-(CH_2)_nR^7$, $-LR^{10}$, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -галогеналкила, C_2-C_8 -алкенила, C_2-C_8 -алкинила и C_1-C_6 -алкоксигруппы, причем указанный C_1-C_6 -алкил, C_2-C_8 -алкенил и C_2-C_8 -алкинил в составе R^5 , каждый необязательно, замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)OR^8$ и $-N(R^9)_2$;

каждый L независимо выбирают из химической связи, $-(O(CH_2)_m)_l-$ и C_1-C_6 -алкилена, причем указанный C_1-C_6 -алкилен в составе L замещен 1 заместителем, независимо выбранным из $-R^8$;

R^7 выбирают из C_1 - C_6 -алкила, фенила, нафтила, 5-9-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_3 - C_8 -циклоалкила и 5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 гетероатом, независимо выбранный из N, причем указанный C_1 - C_6 -алкил, фенил, нафтил, гетероарил и гетероциклоалкил в составе R^7 , каждый необязательно, замещен 1-3 группами R^{13} , а каждая группа R^{13} независимо выбрана из галогена, $-CN$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-LC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LC(O)R^{10}$, $-LOC(O)OR^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$ и $-LP(O)(OR^8)_2$;

каждый R^8 независимо выбирают из H, $-CH(\text{фенил})_2$, C_1 - C_8 -алкила, C_2 - C_8 -алкенила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_1 - C_6 -гидроксиалкила, причем указанный C_1 - C_8 -алкил и C_2 - C_8 -алкенил в составе R^8 , каждый необязательно, замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из $-CN$, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$ и $-NR^{11}R^{12}$;

каждый R^9 независимо выбирают из H, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-S(O)_2R^{10}$ и $-C_1$ - C_6 -алкила, где указанный C_1 - C_6 -алкил в составе R^9 необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из $-CN$, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$ и $-NR^{11}R^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбирают из фенила, C_3 - C_8 -циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, тетразолила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем указанный фенил и гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном, $-R^8$, $-OR^8$ или $-CO_2R^8$;

R^{11} выбирают из H, C_1 - C_6 -алкила, фенила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C_3 - C_8 -циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

R^{12} обозначает H или C_1 - C_6 -алкил, цикл A обозначает фенил, необязательно замещен 1 группой R^A , выбранной из $-R^8$, $-CO_2R^8$, $-(CH_2)_nCO_2R^8$ и $-C(O)R^8$;

n независимо в каждом случае равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый m независимо выбирают из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 и

t равен 1, 2, 3 или 4.

В других вариантах соединениями (I-A) являются соединения формулы (XI)

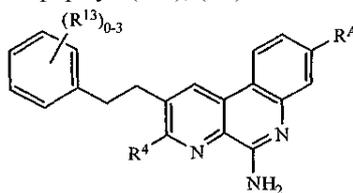


Формула (XI).

В других вариантах указанных соединений формул (I-A), (XI) R^7 выбирают из фенила, нафтила и 5-9-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный фенил, нафтил и гетероарил в составе R^7 , каждый необязательно, замещен 1-3 группами R^{13} , а каждая группа R^{13} независимо выбрана из галогена, $-CN$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-LC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LOC(O)OR^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$ и $-LP(O)(OR^8)_2$.

В некоторых вариантах указанных соединений формул (I-A), (XI) R^7 выбирают из фенила и 5-9-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный фенил и гетероарил, каждый необязательно, замещен 1-3 группами R^{13} , а каждая группа R^{13} независимо выбрана из галогена, $-LR^8$, $-LOR^8$ и $-LP(O)(OR^8)_2$.

В других вариантах соединениями формул (I-A), (XI) являются соединения формулы (XVI)



Формула (XVI).

В некоторых вариантах указанных соединений формул (I-A), (XI), (XVI) R^{13} выбирают из $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-LC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LOC(O)OR^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$ и $-LP(O)(OR^8)_2$.

В других вариантах указанных соединений формул (I-A), (XI), (XVI) R^{10} обозначает фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем указанный фенил необязательно замещен галогеном, $-R^8$ или $-OR^8$.

В некоторых вариантах указанных соединений формул (I-A), (XI), (XVI) R^{10} обозначает фенил, замещенный $-R^8$ или $-OR^8$.

В других вариантах указанных соединений формул (I-A), (XI), (XVI) R^8 выбирают из H и C_1 - C_6 -алкила.

В некоторых вариантах соединения формулы (XVI) выбирают из следующих соединений:

2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол,
2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кисло-

ты,

2-(4-(диметиламино)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(изопентилоксо)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксид)этокси)этанол и
2-(4-метоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Каждое из указанных соединений индивидуально включает предпочтительный вариант соединений, композиций и способов, описанных в данном контексте.

В других вариантах соединений, композиций и способов, описанных в данном контексте, соединения формулы (I-A) выбирают из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей:

2-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-пропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-этилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(3-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(3-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(2-(нафталин-1-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(2-(нафталин-2-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойная кислота,
3-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойная кислота,
2-(3-хлорфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(2-хлорфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
(3-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)метанол,
2-(4-хлорфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-бутилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-бутилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-пропилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(трифторметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(2,5-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(4-пропилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(2,4,5-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(2,5-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-изопропилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-гептилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-изобутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-((2-метоксид)этокси)метокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(4-(2-феноксид)этокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(4-(4-фенилбутоксид)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(аллилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(4-(3-фенилпропокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(гептан-4-илокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(4-(4-метилпент-3-енилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(2-циклогексилэтокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-изопропокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(3,3-диметилбутоксид)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-(2-циклопропилэтил)-2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-(2-циклопропилэтил)-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
N-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетамид,
N-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетамид,
N-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)-4-метилбензолсульфонамид,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензонитрил,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-аминоэтил)-3-метилбензамид,
8-метил-2-(2-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
метиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)-4-метилпентановой кислоты,

метилловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)уксусной кислоты,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)-4-метилпентановая кислота,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)уксусная кислота,
 6-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)гексан-1-ол,
 7-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)гептановая кислота,
 11-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ундекан-1-ол,
 этиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксидо)уксусной кислоты,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксидо)уксусная кислота,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксидо)пропановая кислота,
 6-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксидо)гексановая кислота,
 8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(гексилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-фенетокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(пентилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(4-метилпентилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-фторфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3-фторфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-фторфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(тиофен-3-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)метанол,
 2-(3,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,4-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,5-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(бензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(2-нитроэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(аминометил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 N²,8-диметилбензо[f][1,7]нафтиридин-2,5-диамина,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-фенилэтанол,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-(4-метоксифенил)этанол,
 2-(бифенил-2-ил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(2,6-диметилпиридин-3-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(5-метоксипиридин-2-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановая кислота,
 6-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)пиридин-3-ол,
 8-метил-2-(4-(трифторметокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (E)-3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)акриловая кислота,
 (E)-этиловый эфир 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловой кислоты,
 (E)-8-(2-циклопропилвинил)-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 (5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 3-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенол,
 2-(2-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-этилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-этилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(пиперидин-1-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-трет-бутилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(пиперидин-1-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-метоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,5-диметоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(2-(трифторметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензонитрил,
 8-метил-2-(4-(1-морфолиноэтил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-аминофенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(1-(фенетиламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетонитрил,
 2-(4-(пиперидин-1-илметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

1-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензил)пиперидин-4-ол,
 2-(4-(аминометил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-((этиламино)метил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-аминопропан-2-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 1-(1-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-карбоновая кислота,
 8-метил-2-(4-(1-(фениламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-этил-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)метанол,
 8-метил-2-пропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(1H-индол-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-этоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-феноксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2,4-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенол,
 2-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этанол,
 8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2,5-диамин,
 1-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)пропан-2-ол,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетонитрил,
 N-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетамид,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-(2,4-диметилфенил)этанол,
 2-(2-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)бутан-1-ол,
 метиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановой кислоты,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропан-1-ол,
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)-2-метилбутан-2-ол,
 2-(4-(аминометил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (E)-этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)акриловой кислоты,
 этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропановой кислоты,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензил)пропан-1,3-диол,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропановая кислота,
 5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегид,
 этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойной кислоты,
 8-метил-2-(4-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропан-2-ол,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)метанол,
 этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойная кислота,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)метанол,
 8-метил-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол,
 8-метил-2-(4-пропоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (E)-3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловая кислота,
 этиловый эфир 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановой кислоты,
 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановая кислота,
 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропан-1-ол,
 8-(метоксиметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 8-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(4-бромфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-пентилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 (5-амино-2-(4-пропоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,

(2-(2-(1H-индол-5-ил)этил)-5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 метиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,3-диметилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диметилбензамид,
 2-(4-метоксибензил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-метокси-2-метилфенил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,N,3-триметилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-гидроксиэтил)-3-метилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-метилбензамид,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(пирролидин-1-ил)метанол,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диэтиламино)этил)-3-метилбензамид,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(4-этилпиперазин-1-ил)метанол,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(пиперазин-1-ил)метанол,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензамид,
 4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диметилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилбензамид,
 2-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол,
 2-(4-бутоксифенил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(бифенил-4-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-((1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(2-метилаллилокси)фенил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(изопентилокси)фенил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир пропилугольной кислоты,
 этиловый эфир 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)пентановой кислоты,
 2-(4-(циклопентилокси)фенил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(циклобутилметокси)фенил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)-1-фенилэтанол,
 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)пентановая кислота,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)этанол,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)-N,N-диметилацетамид,
 8-метил-2-(2-метил-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этокси)этанол,
 диэтиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пропилфосфоновой кислоты,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пропилфосфовая кислота,
 2-(4-бутокси-2-метилфенил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этанол,
 2-(2-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этокси)этанол,
 этиловый эфир 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пентановой кислоты,
 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пентановая кислота,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этанол,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир этилугольной кислоты,
 метиловый эфир 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)масляной кислоты,
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)масляная кислота,
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)масляная кислота,
 2-(4-(изопентилокси)-2-метилфенил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир гексилугольной кислоты,

2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 диэтиловый эфир 3-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этокси)пропилфосфоновой кислоты,

диэтиловый эфир 3-(2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этокси)этокси)пропилфосфоновой кислоты,

4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфениловый эфир диметилсульфаминовой кислоты,

(5-амино-2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,

2-(4-(диметиламино)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенол,

1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанол,

2-(4-(диметиламино)метил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-(4-(1-(диметиламино)этил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этаноноксим,

8-метил-2-(4-(метиламино)метил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензиламино)этанол,

8-метил-2-(4-(пирролидин-1-илметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-(3,4-диметоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)этанол,

1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанол,

8-метил-2-(4-(оксазол-5-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

3-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропаннитрил,

(2R)-2-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропан-1-ол,

8-метил-2-(4-(1-(пиперазин-1-ил)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

((2R)-1-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-2-

ил)метанол,

N¹-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N,N-диметилэтан-1,2-диамин,

3-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропановая кислота,

8-метил-2-(4-(1-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

N²-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N¹,N¹-диметилпропан-1,2-диамин,

8-метил-2-(4-(1-(2-(пиридин-4-ил)этиламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

N¹-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N²,N²-диэтилэтан-1,2-диамин,

2-(4-(диметиламино)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

1-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-карбоновая кислота,

4-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)фенол,

1-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-ол и

2-(4-(2-аминопропан-2-ил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

В некоторых вариантах соединений формулы (XVI) или их фармацевтически приемлемых солей

R⁴ обозначает H;

R^A обозначает H или -CH₃;

каждый R¹³ независимо выбирают из H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, F, Cl, Br, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -(O(CH₂)₂)_{2,4}OH, -O(CH₂)_{2,4}-OH, -O(CH₂)_{2,4}-(PO₃H₂), -O(CH₂)_{2,4}-COOH, -O(CH₂)_{2,4}-CH(CH₃)₂, C₂-C₆-алкила, замещенного 1-3 заместителями, выбранными из -OH, -CH₃, циклопропила, -O(CH₂)_{2,4}-COOH, -O(CH₂)_{2,4}-(PO₃H₂), -COOH, COOCH₃ и -COOCH₂CH₃.

В некоторых вариантах указанные соединения формулы (XVI) содержат 1-3 группы R¹³.

В некоторых вариантах указанные соединения формулы (XVI) содержат 2 группы R¹³, выбранные из группы, включающей CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, F, Cl, Br, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -(O(CH₂)₂)_{2,4}OH, -O(CH₂)_{2,4}-OH, -O(CH₂)_{2,4}-(PO₃H₂), -O(CH₂)_{2,4}-COOH, -O(CH₂)_{2,4}-CH(CH₃)₂, C₂-C₆-алкила, замещенного 1-3 заместителями, выбранными из -OH, -CH₃, циклопропила, -O(CH₂)_{2,4}-COOH, -O(CH₂)_{2,4}-(PO₃H₂), -COOH, -COOCH₃ и -COOCH₂CH₃.

В других вариантах указанные соединения формулы (XVI) выбирают из следующих соединений:

2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол,

2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

пролиферативных заболеваний, заключающиеся в том, что в систему или субъекту, нуждающемуся в таком лечении, вводят эффективное количество соединения формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, причем клеточно-пролиферативным состоянием является лимфома, остеосаркома, меланома или опухоль молочной железы, почки, предстательной железы, колоректальная опухоль, опухоль щитовидной железы, яичников, поджелудочной железы, нейронная опухоль, опухоль легких или желудочно-кишечного тракта.

В еще одном объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I-A), антиген и фармацевтически приемлемый носитель, причем фармацевтическая композиция является иммуногенной композицией, а соединение является иммуномодулятором, причем количество соединения проявляет эффективность за счет увеличения иммунного ответа на антиген у субъекта, которому вводят композицию. В некоторых вариантах указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более дополнительных иммунорегуляторов. В других вариантах один или более иммунорегуляторов включает один или более адъювантов, выбранных из содержащей минеральной композиции, масляной эмульсии, препарата сапонинов, вирусом, вирусоподобных частиц, бактериального производного, микробного производного, иммуномодулятора человека, биоадгезива, мукоадгезива, микрочастиц, липосом, состава на основе сложного и простого эфиров полиоксипропилена, полифосфазена, мурамилпептида или соединений имидазохинолона. В некоторых вариантах адъювантом является масляная эмульсия. В других вариантах иммуногенные композиции можно использовать в качестве вакцин, а соединение присутствует в количестве, достаточном для проявления иммуномодулирующего эффекта после введения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в способе увеличения эффективности иммуногенной композиции, заключающемся в том, что в иммуногенную композицию добавляют эффективное количество соединения формулы (I-A).

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в иммуногенных композициях, содержащих соединение формулы (I-A) и антиген, причем количество соединения является эффективным для увеличения иммунного ответа на антиген у субъекта, которому вводят композицию. В некоторых вариантах указанных иммуногенных композиций антигеном является бактериальный антиген. В других вариантах указанных иммуногенных композиций бактериальным антигеном является антиген из микробов штамма *Neisseria meningitidis*. В некоторых вариантах указанных иммуногенных композиций антигеном является вирусный антиген или грибковый антиген. В других вариантах указанные иммуногенные композиции дополнительно содержат дополнительный адъювант. В других вариантах указанных иммуногенных композиций антигеном является полипептид. В некоторых вариантах указанных иммуногенных композиций гомология последовательности полипептида составляет по крайней мере 85% по сравнению с последовательностью, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO: 1-6.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан титр сывороточных бактерицидных антител (СБА) после введения некоторых соединений, описанных в данном контексте, то есть повышение иммунного ответа на бактериальный антиген. Доза соединения в мкг указана слева от каждого столбца гистограммы, а кратность изменения по сравнению в ответом, вырабатываемым в ответ на MF59/3MenB, указана справа от каждого столбца. Результаты сравнивали с препаратами CpG (CpG олигонуклеотидом), R848 и Immiqumod (ImiQ).

На фиг. 2 показан титр сывороточных бактерицидных антител (СБА) после введения соединения 47, описанного в данном контексте, то есть повышение иммунного ответа на бактериальный антиген. Доза соединения в мкг указана слева от каждого столбца гистограммы, а кратность изменения по сравнению в ответом, вырабатываемым в ответ на MF59/3MenB, указана справа от каждого столбца. Результаты сравнивали с препаратами CpG (CpG олигонуклеотидом), R848 и Immiqumod (ImiQ).

На фиг. 3 показан титр сывороточных бактерицидных антител (СБА) после введения соединения 47, описанного в данном контексте, то есть повышение иммунного ответа на бактериальный антиген. Доза соединения в мкг указана слева от каждого столбца гистограммы, а кратность изменения по сравнению в ответом, вырабатываемым в ответ на MF59/3MenB, указана справа от каждого столбца. Результаты сравнивали с препаратами CpG (CpG олигонуклеотидом), R848 и Immiqumod (ImiQ).

На фиг. 4 показан титр сывороточных бактерицидных антител (СБА) после введения соединения 169, описанного в данном контексте, то есть повышение иммунного ответа на бактериальный антиген. Доза соединения в мкг указана слева от каждого столбца гистограммы, а кратность изменения по сравнению в ответом, вырабатываемым в ответ на MF59/3MenB, указана справа от каждого столбца. Результаты сравнивали с препаратами CpG (CpG олигонуклеотидом), R848 и Immiqumod (ImiQ).

На фиг. 5 представлено сравнение данных, указанных на фиг. 1-4.

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения

Определения.

Термин "алкенил", использованный в данном контексте, обозначает частично ненасыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий по крайней мере одну углерод-углеродную двойную связь. Атомы, образующие двойную связь, находятся в (Z)- или (E)-конформации. Алкенильная группа необязательно замещена. В данном контексте термины "C₂-C₃-алкенил", "C₂-C₄-алкенил", "C₂-C₅-

алкенил", "C₂-C₆-алкенил", "C₂-C₇-алкенил" и "C₂-C₈-алкенил" обозначают алкенильную группу, содержащую по крайней мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода соответственно. Если не указано иное, алкенильная группа в основном обозначает C₂-C₆-алкенил. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваясь только ими, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил и т.п.

Термин "алкенилен", использованный в данном контексте, обозначает частично ненасыщенный двухвалентный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, образованный из алкенильной группы. Алкениленовая группа необязательно замещена. В данном контексте термины "C₂-C₃-алкенилен", "C₂-C₄-алкенилен", "C₂-C₅-алкенилен", "C₂-C₆-алкенилен", "C₂-C₇-алкенилен" и "C₂-C₈-алкенилен" обозначают алкениленовую группу, содержащую по крайней мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода соответственно. Если не указано иное, алкениленовая группа в основном обозначает C₂-C₆-алкенилен. Примеры алкениленовых групп включают, но не ограничиваясь только ими, этенилен, пропенилен, бутенилен, пентенилен, гексенилен, гептенилен, октенилен, ноненилен, деценилен и т.п.

Термин "алкил", использованный в данном контексте, обозначает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью. Алкильная группа необязательно замещена. В данном контексте термины "C₁-C₃-алкил", "C₁-C₄-алкил", "C₁-C₅-алкил", "C₁-C₆-алкил", "C₁-C₇-алкил" и "C₁-C₈-алкил" обозначают алкильную группу, содержащую по крайней мере 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода соответственно. Если не указано иное, алкильная группа в основном обозначает C₁-C₆-алкил. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваясь только ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил и т.п.

Термин "алкилен", использованный в данном контексте, обозначает насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, образованный из алкильной группы. Алкиленовая группа необязательно замещена. В данном контексте термины "C₁-C₃-алкилен", "C₁-C₄-алкилен", "C₁-C₅-алкилен", "C₁-C₆-алкилен" и "C₁-C₈-алкилен" обозначают алкиленовую группу, содержащую по крайней мере 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода соответственно. Если не указано иное, алкиленовая группа в основном обозначает C₁-C₆-алкилен. Примеры алкиленовых групп включают, но не ограничиваясь только ими, метилен, этилен, н-пропилен, изопропилен, н-бутилен, изобутилен, втор-бутилен, трет-бутилен, н-пентилен, изопентилен, гексилен и т.п.

Термин "алкинил", использованный в данном контексте, обозначает частично ненасыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий по крайней мере одну углерод-углеродную тройную связь. Алкинильная группа необязательно замещена. В данном контексте термины "C₂-C₃-алкинил", "C₂-C₄-алкинил", "C₂-C₅-алкинил", "C₂-C₆-алкинил", "C₂-C₇-алкинил" и "C₂-C₈-алкинил" обозначают алкинильную группу, содержащую по крайней мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода соответственно. Если не указано иное, алкинильная группа в основном обозначает C₂-C₆-алкинил. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваясь только ими, этинил, пропилил, бутилил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил и т.п.

Термин "алкинилен", использованный в данном контексте, обозначает частично ненасыщенный двухвалентный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, образованный из алкинильной группы. Алкиниленовая группа необязательно замещена. В данном контексте термины "C₂-C₃-алкинилен", "C₂-C₄-алкинилен", "C₂-C₅-алкинилен", "C₂-C₆-алкинилен", "C₂-C₇-алкинилен" и "C₂-C₈-алкинилен" обозначают алкиниленовую группу, содержащую по крайней мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода соответственно. Если не указано иное, алкиниленовая группа в основном обозначает C₂-C₆-алкинилен. Примеры алкиниленовых групп включают, но не ограничиваясь только ими, этинилен, пропилен, бутилен, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил и т.п.

Термин "алкоксигруппа", использованный в данном контексте, обозначает группу -OR_a, где R_a обозначает алкильную группу, как определено выше. Алкоксигруппа необязательно замещена. В данном контексте термины "C₁-C₃-алкоксигруппа", "C₁-C₄-алкоксигруппа", "C₁-C₅-алкоксигруппа", "C₁-C₆-алкоксигруппа", "C₁-C₇-алкоксигруппа" и "C₁-C₈-алкоксигруппа" обозначают алкоксигруппу, которая в алкильном остатке содержит по крайней мере 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваясь только ими, метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу, изопропоксигруппу, н-бутилоксигруппу, трет-бутилоксигруппу, пентилоксигруппу, гексилоксигруппу, гептилоксигруппу, октилоксигруппу, нонилоксигруппу, децилоксигруппу и т.п.

Термин "арил", использованный в данном контексте, обозначает моноциклическую, бициклическую и трициклическую кольцевую систему, содержащую от 5 до 14 атомов в цикле, причем по крайней мере один цикл в системе является ароматическим и каждый цикл в системе содержит 3-7 атомов в цикле. Арильная группа необязательно замещена. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваясь только ими, фенил, нафтил, флуоренил, инденил, азуленил, антраценил и т.п.

Термин "арилен", использованный в данном контексте, обозначает двухвалентный радикал, образованный из арильной группы. Ариленовая группа необязательно замещена.

Термин "цианогруппа", использованный в данном контексте, обозначает группу -CN.

Термин "циклоалкил", использованный в данном контексте, обозначает насыщенную или частично ненасыщенную, моноциклическую, конденсированную бициклическую, конденсированную трицикличе-

скую или мостиковую полициклическую кольцевую систему. В данном контексте термины "C₃-C₅-циклоалкил", "C₃-C₆-циклоалкил", "C₃-C₇-циклоалкил", "C₃-C₈-циклоалкил", "C₃-C₉-циклоалкил" и "C₃-C₁₀-циклоалкил" обозначают циклоалкильную группу, в которой насыщенная или частично ненасыщенная, моноциклическая, конденсированная бициклическая или мостиковая полициклическая кольцевая система содержит по крайней мере 3, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. Циклоалкильная группа необязательно замещена. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваясь только ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклопентенил, циклогексенил, декагидронафтаденил, 2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инденил и т.п.

Термин "галоген", использованный в данном контексте, обозначает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) или йод (I).

Термин "галогеналкил" или "галогензамещенный алкил", использованный в данном контексте, обозначает алкильную группу, как определено выше, замещенную одним или более атомами галогена, причем атомы галогена являются одинаковыми или различными. Галогеналкильная группа необязательно замещена. Примеры галогеналкильных групп с прямой или разветвленной цепью, использованные в данном контексте, включают, но не ограничиваясь только ими, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил и н-бутил, замещенный одним или более атомами галогена, причем атомы галогена являются одинаковыми или различными, включая, но не ограничиваясь только ими, трифторметил, пентафторэтил и т.п.

Термин "галогеналкенил" или "галогензамещенный алкенил", использованный в данном контексте, обозначает алкенильную группу, как определено выше, замещенную одним или более атомами галогена, причем атомы галогена являются одинаковыми или различными. Галогеналкенильная группа необязательно замещена. Примеры галогеналкенильных групп с прямой или разветвленной цепью, использованные в данном контексте, включают, но не ограничиваясь только ими, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил и т.п., замещенный одним или более атомами галогена, причем атомы галогена являются одинаковыми или различными.

Термин "галогеналкинил" или "галогензамещенный алкинил", использованный в данном контексте, обозначает алкинильную группу, как определено выше, замещенную одним или более атомами галогена, причем атомы галогена являются одинаковыми или различными. Галогеналкинильная группа необязательно замещена. Примеры галогеналкинильных групп с прямой или разветвленной цепью, использованные в данном контексте, включают, но не ограничиваясь только ими, этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил и т.п., замещенный одним или более атомами галогена, причем атомы галогена являются одинаковыми или различными.

Термин "галогеналкоксигруппа" или "галогензамещенная алкоксигруппа", использованный в данном контексте, обозначает алкоксигруппу, как определено выше, замещенную одним или более атомами галогена, причем атомы галогена являются одинаковыми или различными. Галогеналкоксигруппа необязательно замещена. Примеры галогеналкоксигрупп с прямой или разветвленной цепью, использованные в данном контексте, включают, но не ограничиваясь только ими, метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу, изопропоксигруппу, н-бутилоксигруппу, трет-бутилоксигруппу, пентилоксигруппу, гексилоксигруппу, гептилоксигруппу, октилоксигруппу, нонилоксигруппу, децилоксигруппу и т.п., замещенную одним или более атомами галогена, причем атомы галогена являются одинаковыми или различными.

Термин "гетероалкил", использованный в данном контексте, обозначает алкильную группу, как определено в данном контексте, в которой один или более атомов углерода независимо заменены на один или более атомов кислорода, серы, азота или их комбинации.

Термин "гетероарил", использованный в данном контексте, обозначает моноциклическую, бициклическую и трициклическую кольцевую систему, содержащую от 5 до 14 атомов в цикле, причем по крайней мере один цикл в системе является ароматическим, по крайней мере один цикл в системе содержит один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и каждый цикл в системе содержит 3-7 атомов в цикле. Гетероарильная группа необязательно замещена. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваясь только ими, бензофуранил, бензофуразанил, бензоксазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензотиенил, бензазепинил, бензимидазолил, бензотиопиранил, бензо[1,3]диоксол, бензо[b]фурил, бензо[b]тиенил, циннолинил, фуразанил, фурил, фуропиридинил, имидазолил, индолил, индолизинил, индолин-2-он, индазолил, изоиндолил, изохинолинил, изоксазолил, изотиазолил, 1,8-нафтиридинил, оксазолил, оксаиндолил, оксадиазолил, пиразолил, пирролил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, хиноксалинил, хинолинил, хиназолил, 4H-хинолизинил, тиазолил, тиадиазолил, тиенил, триазинил, триазолил и тетразолил.

Термин "гетероциклоалкил", использованный в данном контексте, обозначает циклоалкильную группу, как определено в данном контексте, в которой один или более атомов углерода в цикле заменены на остаток, выбранный из -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-, где R обозначает водород, C₁-C₄-алкил или азотзащитную группу, при условии, что в цикле указанной группы не содержится двух соседних атомов O или S.

Гетероциклоалкильная группа необязательно замещена. Примеры гетероциклоалкильных групп, использованные в данном контексте, включают, но не ограничиваясь только ими, морфолино, пирроли-

динил, пирролидинил-2-он, пиперазинил, пиперидинил, пиперидинилон, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил, 2Н-пирролил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, 1,3-диоксоланил, 2-имидазолинил, имидазолидинил, 2-пиразолинил, пиразолидинил, 1,4-диоксанил, 1,4-дитианил, тиоморфолинил, азепанил, гексагидро-1,4-дiazепинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, тиоксанил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, оксепанил, тиепанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил и 3-азабицикло[4.1.0]гептанил.

Термин "гетероатом", использованный в данном контексте, обозначает один или более атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния.

Термин "гидроксигруппа", использованный в данном контексте, обозначает группу -ОН.

Термин "гидроксиалкил", использованный в данном контексте, обозначает алкильную группу, как определено в данном контексте, замещенную одной или более гидроксигруппой. Примеры C₁-C₆-гидроксиалкильных групп с прямой или разветвленной цепью, использованные в данном контексте, включают, но не ограничиваясь только ими, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил и н-бутил, замещенные одной или более гидроксигрупп.

Термин "изоцианато", использованный в данном контексте, обозначает группу -N=C=O.

Термин "изотиоцианато", использованный в данном контексте, обозначает группу -N=C=S.

Термин "меркаптил", использованный в данном контексте, обозначает группу (алкил)S-.

Термин "необязательно замещенный", использованный в данном контексте, обозначает, что указанная группа не замещена или замещена одной или более дополнительных групп, индивидуально и независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, гидроксигруппы, алкоксигруппы, меркаптила, цианогруппы, галогена, карбонила, тиокарбонила, изоцианатогруппы, тиоцианатогруппы, изотиоцианатогруппы, нитрогруппы, пергалогеналкила, перфторалкила и аминокгруппы, включая моно- и дизамещенные аминокгруппы, и их защищенные производные. Примеры необязательных заместителей включают, но не ограничиваясь только ими, галоген, -CN, =O, =N-OH, =N-OR, =N-R, -OR, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -OC(O)OR, -C(O)NHR, C(O)NR₂, -OC(O)NHR, -OC(O)NR₂, -SR-, -S(O)R, -S(O)₂R, -NHR, -N(R)₂, -NHC(O)R, -NRC(O)R, -NHC(O)OR, -NRC(O)OR, -S(O)₂NHR, -S(O)₂N(R)₂, -NHS(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂, -NHS(O)₂R, -NRS(O)₂R, C₁-C₈-алкил, C₁-C₈-алкоксигруппу, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галогензамещенный C₁-C₈-алкил и галогензамещенную C₁-C₈-алкоксигруппу, где каждый R независимо выбирают из H, галогена, C₁-C₈-алкила, C₁-C₈-алкоксигруппы, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, галогензамещенного C₁-C₈-алкила и галогензамещенной C₁-C₈-алкоксигруппы. Место присоединения и количество указанных заместителей определяется в соответствии с валентностью каждой группы, например группа =O является пригодным заместителем для алкила, но непригодна для арила.

Термин "сольват", использованный в данном контексте, обозначает комплекс различного стехиометрического состава, образованный растворимым веществом (например, соединение формулы (I-A) или его соль, как описано в данном контексте) и растворителем. Примеры растворителей включают, но не ограничиваясь только ими, воду, ацетон, метанол, этанол и уксусную кислоту.

Термин "приемлемый" по отношению к составу, композиции или ингредиенту, использованный в данном контексте, обозначает, что указанные соединения не оказывают значительного отрицательного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, нуждающегося в лечении.

Термин "введение" субъекту соединения обозначает доставку соединения формулы (I-A), его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или пролекарства в организм субъекта, нуждающегося в лечении.

Термин "рак", использованный в данном контексте, обозначает аномальный рост клеток, который приводит к неконтролируемой пролиферации и, в некоторых случаях, метастазированию (распространению). Типы рака включают, но не ограничиваясь только ими, солидные опухоли (мочевого пузыря, кишечника, мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почки, легких, лимфатической ткани (лимфома), яичника, поджелудочной железы или другого эндокринного органа (щитовидной железы), предстательной железы, кожи (меланома) или опухоли кровяной системы (лейкоз).

Термин "носитель", использованный в данном контексте, обозначает химические соединения или агенты, которые ускоряют проникновение соединения, описанного в данном контексте, в клетки или ткани.

Термин "совместное введение" или "комбинированное введение" или т.п., использованный в данном контексте, обозначает осуществление введения выбранных терапевтических агентов одному пациенту и проведение курса лечения, при котором агенты необязательно вводят одинаковым способом или в одно и то же время.

Термин "дерматологическое нарушение", использованный в данном контексте, обозначает кожное нарушение. Указанные дерматологические нарушения включают, но не ограничиваясь только ими, пролиферативные или воспалительные нарушения кожи, такие как atopический дерматит, буллезные нарушения, коллагенозы, контактный дерматит, экзема, болезнь Кавасаки, розовые угри, синдром Шегрена-

Ларсо, актинический кератоз, базально-клеточную карциному и крапивницу.

Термин "разбавитель", использованный в данном контексте, обозначает химические соединения, которые используют для разбавления соединения перед доставкой. Разбавители можно также использовать для стабилизации соединений, описанных в данном контексте.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", использованный в данном контексте, обозначает количество соединения, описанного в данном контексте, достаточное для снижения в некоторой степени одного или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. В результате наблюдается снижение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" при лечении обозначает количество композиции, содержащей соединение, описанное в данном контексте, требуемое для достижения клинически значимого снижения симптомов заболевания. Соответствующее "эффективное" количество в любом конкретном случае можно определить в ходе клинических испытаний с увеличением дозы.

Термины "усилитель" или "усиливающий", использованные в данном контексте, обозначают усиление или увеличение продолжительности требуемого эффекта. Таким образом, в отношении усиления эффекта терапевтических агентов термин "усиливающий" обозначает способность усиливать эффективность или увеличивать продолжительность действия других терапевтических агентов на систему. Термин "усиливающее эффективное количество", использованный в данном контексте, обозначает количество, достаточное для усиления эффекта другого терапевтического агента на требуемую систему.

Термины "фиброз" или "фиброзное нарушение", использованные в данном контексте, обозначают состояния остро или хронического воспаления, связанного с повышенным накоплением клеток и/или коллагена, и включают, но не ограничиваясь только ими, фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почки, суставы, легкие или кожа, а также включают такие нарушения, как идиопатический фиброз легких и криптогенный фиброзный альвеолит.

Термин "ятрогенный", использованный в данном контексте, обозначает состояние, нарушение или заболевание, которое вызвано или ухудшается в результате медикаментозного или хирургического лечения.

Термин "иммунологически эффективное количество", использованный в данном контексте, обозначает введение субъекту достаточного количества, в виде однократной дозы или многократных доз, которые проявляют эффективность при лечении или профилактике иммунологического заболевания или нарушения. Указанное количество может изменяться в зависимости от состояния здоровья и физической формы пациента, нуждающегося в лечении, возраста, таксономической группы субъекта, нуждающегося в лечении (например, не-человекообразные приматы, приматы и т.п.), способности иммунной системы пациента вырабатывать антитела, степени требуемой защиты, состава вакцины, мнения лечащего врача и других факторов. Следует понимать, что количество будет изменяться в относительно широком диапазоне, который можно определить в ходе стандартных испытаний.

Термин "воспалительные нарушения", использованный в данном контексте, обозначает заболевания или состояния, которые характеризуются одним или более следующих симптомов: боли (воспаление из-за образования токсичных веществ и раздражения нервов), повышенная температура тела (жар из-за расширения кровеносных сосудов), краснота (из-за расширения кровеносных сосудов и увеличения кровотока), отеки (опухоль из-за повышенного притока или ограниченного оттока жидкости) и потеря функций (*functio laesa* (нарушение функции), которое является частичным или полным, временным или постоянным). Воспаление проявляется во множестве форм и включает, но не ограничиваясь только ими, острое, адгезивное, атрофическое, катаральное, хроническое, цирротическое, диффузное, диссеминированное, экссудативное, фибринозное, фиброзное, фокальное, гранулематозное, гиперпластическое, гипертрофическое, интерстициальное, метастатическое, некротическое, облитерирующее, паренхиматозное, пластическое, продуктивное, пролиферативное, псевдомембранное, гнойное, склерозирующее, серозно-фибринозное, неспецифическое, специфическое, подострое, гнойное, токсическое, травматическое и/или язвенное. Воспалительные нарушения дополнительно включают, но не ограничиваясь только ими, нарушения, которые оказывают воздействие на кровеносные сосуды (полиартрит, преходящий артрит), суставы (кристаллический артрит, остеоартрит, псориазический, реактивный, ревматоидный артрит, артрит Рейтера), желудочно-кишечный тракт (заболевание), кожу (дерматит) или множество органов и тканей (системная красная волчанка).

Термин "модуляция", использованный в данном контексте, обозначает взаимодействие с мишенью, прямое или опосредованное, для изменения активности мишени, и включает, но не ограничиваясь только ими, усиление активности мишени, ингибирование активности мишени, снижение или увеличение продолжительности действия мишени.

Термин "модулятор", использованный в данном контексте, обозначает молекулу, которая взаимодействует с мишенью, напрямую или опосредованно.

Взаимодействие включает, но не ограничиваясь только ими, взаимодействие агониста или антагониста.

Термин "глазное или офтальмологическое заболевание", использованный в данном контексте, обо-

значает заболевания, которые поражают один глаз или оба глаза и, возможно, также соседние ткани. Термин "глазное заболевание" включает, но не ограничиваясь только ими, конъюнктивит, ретинит, склерит, увеит, аллергический конъюнктивит, весенний конъюнктивит, папиллярный конъюнктивит и цитомегаловирусный ретинит.

Термин "фармацевтически приемлемый", использованный в данном контексте, обозначает материал, такой как носитель или разбавитель, который не снижает биологическую активность или свойства соединений, описанных в данном контексте. Указанные материалы при введении субъекту не оказывают нежелательного биологического действия на субъекта или отрицательного действия при взаимодействии с любым из компонентов, содержащихся в композиции.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", использованный в данном контексте, обозначает форму соединения, которая не вызывает значительного раздражения в организме субъекта, в который ее вводят, и которая не снижает биологическую активность или свойства соединений, описанных в данном контексте.

Термины "комбинация" или "фармацевтическая комбинация", использованные в данном контексте, обозначают продукт, который получают в результате смешивания или комбинирования более одного активного ингредиента, и включают фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" обозначает, что активные ингредиенты, например соединение формулы (I-A) и дополнительный терапевтический агент, оба вводят пациенту одновременно в форме единого препарата или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" обозначает, что активные ингредиенты, например соединение формулы (I-A) и дополнительный терапевтический агент, оба вводят пациенту в виде отдельных препаратов одновременно, поочередно или последовательно без ограничения времени, причем такое введение обеспечивает терапевтически эффективный уровень двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо к комбинированной терапии, например введению трех или более активных ингредиентов.

Термины "композиция" или "фармацевтическая композиция", использованные в данном контексте, обозначают смесь по крайней мере одного соединения, такого как соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, по крайней мере с одним или более других фармацевтически приемлемых химических компонентов, таких как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители и/или эксципиенты.

Термин "пролекарство", использованный в данном контексте, обозначает агент, который превращается в исходное лекарственное средство *in vivo*. Примером пролекарства, но не ограничиваясь только им, является соединение, описанное в данном контексте, которое вводят в виде эфира, который затем в ходе метаболизма гидролизуется внутри клетки с образованием активного вещества в виде карбоновой кислоты. Другим примером пролекарства является короткий пептид, связанный с кислотной группой, который в ходе метаболизма отщепляется с образованием активного агента.

Термин "респираторное заболевание", использованный в данном контексте, обозначает заболевания, которые поражают органы дыхания, такие как нос, гортань, трахею, бронхи и легкие. Респираторные заболевания включают, но не ограничиваясь только ими, астму, респираторный дистресс-синдром у взрослых (РДСВ) и аллергическую астму (приобретенную), не-аллергическую астму (наследственную), астматическое состояние, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, вызванную аллергеном астму, аспириновую астму, астму, вызванную физической нагрузкой, гиперпноэ, детскую астму, астму у взрослых, кашлевую астму, профессиональную астму, астму, резистентную к стероидам, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), включая хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей, муковисцидоз и гипоксию.

Термин "субъект" или "пациент", использованный в данном контексте, обозначает млекопитающих и немлекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваясь только ими, человека, шимпанзе, мартышек, крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней, кроликов, собак, кошек, крыс, мышей, морских свинок и т.п. Примеры немлекопитающих включают, но не ограничиваясь только ими, птиц, рыб и т.п. В большинстве случаев субъектом является человек с установленным диагнозом заболевания или нарушения, описанного в данном контексте, нуждающийся в лечении.

Термин "модулятор рецептора TLR", использованный в данном контексте, обозначает соединение, которое модулирует рецептор TLR.

Термин "заболевание TLR" или "заболевание или нарушение, вызванное активностью рецептора TLR", использованный в данном контексте, обозначает заболевание, вызванное Toll-подобным рецептором. Такие заболевания или нарушения включают, но не ограничиваясь только ими, инфекционные заболевания, воспалительные заболевания, респираторные заболевания и аутоиммунные заболевания, такие как, например, астма, ХОЗЛ, РДСВ, болезнь Крона, бронхит, дерматит, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, рак, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и волчанка.

Термин "терапевтически эффективное количество", использованный в данном контексте, обозначает любое количество соединения, которое, по сравнению с субъектом, которому не вводили такого коли-

чества, повышает эффективность лечения, обеспечивает лечение, профилактику или снижение интенсивности симптомов заболевания, нарушения или побочных эффектов, или замедляет развитие заболевания или нарушения. Указанный термин также включает такие эффективные количества, которые усиливают нормальные физиологические функции.

Термин "лечение", использованный в данном контексте, обозначает профилактические и/или терапевтические способы облегчения, ослабления или снижения интенсивности симптомов заболевания или состояния, профилактики дополнительных симптомов, снижения или устранения основных метаболических причин симптомов, подавления заболевания или состояния, приостановку развития заболевания или состояния, облегчения заболевания или состояния, способы, обращающие развитие заболевания или состояния, облегчения состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или остановку симптомов заболевания или состояния.

Другие объекты, признаки и преимущества способов, композиций и комбинаций, описанных в данном контексте, представляются очевидными при ознакомлении с подробным описанием. Следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры приведены только для иллюстрации.

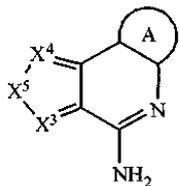
Описание предпочтительных вариантов

В данном контексте описаны соединения и их фармацевтические композиции, которые являются модуляторами Toll-подобных рецепторов (TLR). В некоторых вариантах конкретные соединения, описанные в данном контексте, и их фармацевтические композиции являются агонистами Toll-подобных рецепторов. В других вариантах указанные соединения и их фармацевтические композиции являются агонистами рецепторов TLR7. В некоторых вариантах указанные соединения и их фармацевтические композиции являются агонистами рецепторов TLR8. В других вариантах указанные соединения и их фармацевтические композиции являются агонистами рецепторов TLR7 и TLR8, т.е. такие соединения и их фармацевтические композиции являются двойными агонистами рецепторов TLR7 и TLR8.

В данном контексте описаны соединения и их фармацевтические композиции.

Модуляторы рецептора TLR, описанные в данном контексте, включают соединения формулы (I-A) и их фармацевтически приемлемые соли.

В данном контексте предлагаются соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли



формула (I-A)

где X^3 обозначает N;

X^4 обозначает CR^3 ;

X^5 обозначает $-CR^4=CR^5-$;

R^3 обозначает H;

R^4 обозначает H;

R^5 выбирают из галогена, $-C(O)OR^7$, $-N(R^9)_2$, $-NHN(R^9)_2$, $-(CH_2)_nR^7$, $-LR^{10}$, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -галогеналкила, C_2-C_8 -алкенила, C_2-C_8 -алкинила и C_1-C_6 -алкокси группы, причем указанный C_1-C_6 -алкил, C_2-C_8 -алкенил и C_2-C_8 -алкинил в составе R^5 , каждый необязательно, замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, $-OR^8$, $-C(O)OR^8$ и $-N(R^9)_2$;

каждый L независимо выбирают из химической связи, $-(O(CH_2)_m)_l-$ и C_1-C_6 -алкилена, причем указанный C_1-C_6 -алкилен в составе L замещен 1 заместителем, независимо выбранным из $-R^8$;

R^7 выбирают из C_1-C_6 -алкила, фенила, нафтила, 5-9-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_3-C_8 -циклоалкила и 5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 гетероатом, независимо выбранный из N, причем указанный C_1-C_6 -алкил, фенил, нафтил, гетероарил и гетероциклоалкил в составе R^7 , каждый необязательно, замещен 1-3 группами R^{13} , а каждая группа R^{13} независимо выбрана из галогена, $-CN$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-LC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LC(O)R^{10}$, $-LOC(O)OR^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$ и $-LP(O)(OR^8)_2$;

каждый R^8 независимо выбирают из H, $-CH(\text{фенил})_2$, C_1-C_8 -алкила, C_2-C_8 -алкенила, C_1-C_6 -галогеналкила и C_1-C_6 -гидроксиалкила, причем указанный C_1-C_8 -алкил и C_2-C_8 -алкенил в составе R^8 , каждый необязательно, замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из $-CN$, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$ и $-NR^{11}R^{12}$;

каждый R^9 независимо выбирают из H, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-S(O)_2R^{10}$ и $-C_1-C_6$ -алкила, где указанный C_1-C_6 -алкил в составе R^9 необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из $-CN$, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$ и $-NR^{11}R^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбирают из фенила, C_3-C_8 -циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, тетразолила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем указанный фенил и гетероцикло-

алкил необязательно замещен галогеном, $-R^8$, $-OR^8$ или $-CO_2R^8$;

R^{11} выбирают из H, C_1 - C_6 -алкила, фенила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C_3 - C_8 -циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

R^{12} обозначает H или C_1 - C_6 -алкил;

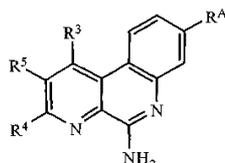
цикл A обозначает фенил, необязательно замещен 1 группой R^A , выбранной из $-R^8$, $-CO_2R^8$, $-(CH_2)_nCO_2R^8$ и $-C(O)R^8$;

n независимо в каждом случае равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый m независимо выбирают из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 и

t равен 1, 2, 3 или 4.

В других вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли характеризуются формулой (XI)

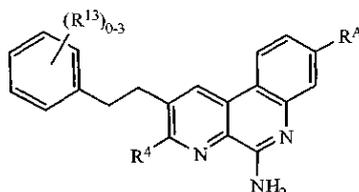


формула (XI)

В некоторых вариантах соединений формул (I-A), (XI) R^7 выбирают из фенила, нафтила и 5-9-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный фенил, нафтил и гетероарил в составе R^7 , каждый необязательно, замещен 1-3 группами R^{13} , а каждая группа R^{13} независимо выбрана из галогена, $-CN$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-LC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LOC(O)OR^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$ и $-LP(O)(OR^8)_2$.

В других вариантах соединений формул (I-A), (XI) R^7 выбирают из фенила и 5-9-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный фенил и гетероарил, каждый необязательно, замещен 1-3 группами R^{13} , а каждая группа R^{13} независимо выбрана из галогена, $-LR^8$, $-LOR^8$ и $-LP(O)(OR^8)_2$.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли характеризуются формулой (XVI)



формула (XVI)

В некоторых соединениях формулы (XVI)

R^4 обозначает H;

R^A обозначает H или $-CH_3$;

каждый R^{13} независимо выбирают из H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, F, Cl, Br, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(O(CH_2)_2)_{2,4}OH$, $-O(CH_2)_{2,4}-OH$, $-O(CH_2)_{2,4}-PO_3H_2$, $-O(CH_2)_{2,4}-COOH$, $-O(CH_2)_{2,4}-CH(CH_3)_2$, C_2 - C_6 -алкила, замещенного 1-3 заместителями, выбранными из $-OH$, $-CH_3$, циклопропила, $-O(CH_2)_{2,4}-COOH$, $-O(CH_2)_{2,4}-PO_3H_2$, $-COOH$, $COOCH_3$ и $-COOCH_2CH_3$.

В некоторых из указанных соединений фенильный цикл в составе фенетила содержит от 1 до 3 групп R^{13} . В некоторых вариантах указанных соединений содержится две группы R^{13} , выбранные из группы, включающей $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, F, Cl, Br, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(O(CH_2)_2)_{2,4}OH$, $-O(CH_2)_{2,4}-OH$, $-O(CH_2)_{2,4}-PO_3H_2$, $-O(CH_2)_{2,4}-COOH$, $-O(CH_2)_{2,4}-CH(CH_3)_2$, C_2 - C_6 -алкила, замещенного 1-3 заместителями, выбранными из $-OH$, $-CH_3$, циклопропила, $-O(CH_2)_{2,4}-COOH$, $-O(CH_2)_{2,4}-PO_3H_2$, $-COOH$, $-COOCH_3$ и $-COOCH_2CH_3$.

В некоторых вариантах соединений формулы (XVI) соединение выбирают из следующих соединений:

2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол,

2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты,

2-(4-(диметиламино)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-(4-(изопентилоксо)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этокси)этанол и

2-(4-метоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Каждое из указанных соединений индивидуально включает предпочтительный вариант соединений, композиций и способов, описанных в данном контексте.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), как описано в данном контексте, представлены в виде смеси с антигеном и необязательно с носителем, с фармацевтически приемлемым эксципиентом или адьювантом, при этом получают иммуногенную композицию. В других вариантах соединения формулы (XVI), описанные в данном контексте, представлены в виде смеси с антигеном и необязательно с носителем, с фармацевтически приемлемым эксципиентом или адьювантом, при этом получают иммуногенную композицию. В некоторых вариантах указанные композиции включают соединение формулы (I-A) и антиген, причем антиген включает, но не ограничиваясь только ими, бактериальный антиген, вирусный антиген, грибковый антиген, опухолевый антиген или антиген, ассоциированный с заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП), болезнью Альцгеймера, респираторными нарушениями, аутоиммунными нарушениями, такими как, например, ревматоидный артрит или волчанка, педиатрическими нарушениями и ожирением, причем количество соединения обозначает эффективное количество, достаточное для усиления иммунного ответа на антиген у субъекта, которому вводят указанную композицию. В других вариантах указанные иммуногенные композиции включают соединение формулы (XVI) и антиген, причем антиген включает, но не ограничиваясь только ими, бактериальный антиген, вирусный антиген, грибковый антиген, опухолевый антиген или антиген, ассоциированный с ЗППП, болезнью Альцгеймера, респираторными нарушениями, аутоиммунными нарушениями, такими как, например, ревматоидный артрит или волчанка, педиатрическими нарушениями и ожирением, причем количество соединения обозначает эффективное количество, достаточное для усиления иммунного ответа на антиген у субъекта, которому вводят указанную композицию. Пригодные антигены для применения в указанных иммуногенных композициях описаны в данном контексте.

В некоторых вариантах указанные иммуногенные композиции включают бактериальный антиген из микробов штамма *Neisseria meningitidis*, таких как менингитсерогруппы A, C, W135 и/или B. Конкретные антигены для применения в указанных композициях описаны в данном контексте. В других вариантах указанные иммуногенные композиции и другие композиции, описанные в данном контексте, можно использовать в качестве вакцины, причем их применение при лечении нарушений, ассоциированных с антигеном, включено в композицию, как описано в данном контексте.

В некоторых вариантах соединений формулы (I-A), (XI), (XVI) каждую группу R¹³ независимо выбирают из -LR¹⁰, -LOR¹⁰, -LR⁸, -LOR⁸, -LC(O)R⁸, -LC(O)OR⁸, -LOC(O)OR⁸, -LN(R⁹)₂, -LNR⁹R¹⁰, -LC(O)N(R⁹)₂, -LS(O)₂R⁸, -OLS(O)₂N(R⁹)₂ и -LP(O)(OR⁸)₂.

В других вариантах соединений формул (I-A), (XI), (XVI) каждый L обозначает химическую связь или-(O(CH₂)_m)_t.

В некоторых вариантах соединений формул (I-A), (XI), (XVI) R¹⁰ обозначает фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем указанный фенил необязательно замещен галогеном, -R⁸ или -OR⁸.

В других вариантах соединений формул (I-A), (XI), (XVI) R¹⁰ обозначает фенил, замещенный -R⁸ или -OR⁸.

В некоторых вариантах соединений формул (I-A), (XI) R⁸ выбирают из H и C₁-C₆-алкила.

В других вариантах соединение формулы (I-A) обозначает

- 2-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-пропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-этилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(3-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 8-метил-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(3-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(4-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 8-метил-2-(2-(нафталин-1-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 8-метил-2-(2-(нафталин-2-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойная кислота,
- 3-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойная кислота,
- 2-(3-хлорфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(2-хлорфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- (3-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)метанол,
- 2-(4-хлорфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(4-бутилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(4-бутилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(4-пропилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(4-(трифторметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(2,5-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

8-метил-2-(4-пропилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(2,4,5-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2,5-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-изопропилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-гептилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-изобутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-((2-метоксизтокси)метокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(2-феноксизтокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(4-фенилбутоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(аллилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(3-фенилпропокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(гептан-4-илокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(4-метилпент-3-енилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-циклогексилэтоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-изопропоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(3,3-диметилбутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)-2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 N-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетамид,
 N-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетамид,
 N-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)-4-метилбензолсульфонамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензонитрил,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-аминоэтил)-3-метилбензамид,
 8-метил-2-(2-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 метиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)-4-метилпентановой кислоты,
 метиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)уксусной кислоты,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)-4-метилпентановая кислота,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)уксусная кислота,
 6-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)гексан-1-ол,
 7-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)гептановая кислота,
 11-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ундекан-1-ол,
 этиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)уксусной кислоты,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)уксусная кислота,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пропановая кислота,
 6-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)гексановая кислота,
 8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(гексиллокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-фенетоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(пентилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(4-метилпентилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-фторфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3-фторфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-фторфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(тиофен-3-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)метанол,
 2-(3,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,4-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,5-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(бензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(2-нитроэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(аминометил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 N²,8-диметилбензо[f][1,7]нафтиридин-2,5-диамин,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-фенилэтанол,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-(4-метоксифенил)этанол,
 2-(бифенил-2-ил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(2,6-диметилпиридин-3-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(5-метоксипиридин-2-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановая кислота,

6-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)пиридин-3-ол,
8-метил-2-(4-(трифторметокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
(E)-3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)акриловая кислота,
(E)-этиловый эфир 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловой кислоты,
(E)-8-(2-циклопропилвинил)-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-(2-циклопропилэтил)-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
(5-амино-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
3-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенол,
2-(2-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-этилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-этилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(пиперидин-1-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-трет-бутилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(4-(пиперидин-1-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-метоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(3,5-диметоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(2-(трифторметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензонитрил,
8-метил-2-(4-(1-морфолиноэтил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-аминофенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(4-(1-(фенетиламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетонитрил,
2-(4-(пиперидин-1-илметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
1-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензил)пиперидин-4-ол,
2-(4-(аминометил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-((этиламино)метил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(2-аминопропан-2-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
1-(1-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-карбоновая кислота,
8-метил-2-(4-(1-(фениламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-этил-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)метанол,
8-метил-2-пропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(2-(1Н-индол-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-этоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(4-феноксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(2,4-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенол,
2-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этанол,
8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2,5-диамин,
1-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)пропан-2-ол,
2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетонитрил,
N-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетамид,
2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-(2,4-диметилфенил)этанол,
2-(2-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)бутан-1-ол,
метиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановой кислоты,
3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропан-1-ол,
4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)-2-метилбутан-2-ол,
2-(4-(аминометил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
(E)-этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)акриловой кислоты,
этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропановой кислоты,
2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензил)пропан-1,3-диол,

3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропановая кислота,
5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегид,
этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойной кислоты,
8-метил-2-(4-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропан-2-ол,
(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)метанол,
этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойная кислота,
(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)метанол,
8-метил-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол,
8-метил-2-(4-пропоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
(Е)-3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловая кислота,
этиловый эфир 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановой кислоты,
3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановая кислота,
3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропан-1-ол,
8-(метоксиметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
(5-амино-2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
8-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
(5-амино-2-(4-бромфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-пентилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-(2-циклопропилэтил)-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
(5-амино-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
(5-амино-2-(4-пропоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
(2-(2-(1Н-индол-5-ил)этил)-5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
метиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,3-диметилбензамид,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диметилбензамид,
2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамид,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,N,3-триметилбензамид,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-гидроксиэтил)-3-метилбензамид,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-метилбензамид,
(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(пирролидин-1-ил)метанон,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диэтиламино)этил)-3-метилбензамид,
(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(4-этилпиперазин-1-ил)метанон,
(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(пиперазин-1-ил)метанон,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензамид,
4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диметилбензамид,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилбензамид,
2-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол,
2-(4-бутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(2-(бифенил-4-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-((1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
8-метил-2-(4-(2-метилаллилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
2-(4-(изопентилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир пропилугольной кислоты,
этиловый эфир 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксипентановой кислоты,

2-(4-(циклопентилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(циклобутилметокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(2-морфолиноэтокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)-1-фенилэтанол,
 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)пентановая кислота,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)этанол,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)-N,N-диметилацетамид,
 8-метил-2-(2-метил-4-(2-морфолиноэтокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этокси)этанол,
 диэтиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенок-
 си)пропилфосфоновой кислоты,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пропилфосфоновая
 кислота,
 2-(4-бутоксид-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этанол,
 2-(2-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этокси)этанол,
 этиловый эфир 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-
 метилфенокси)пентановой кислоты,
 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пентановая кислота,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этанол,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир этилугольной кислоты,
 метиловый эфир 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)масляной ки-
 слоты,
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)масляная кислота,
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)масляная кислота,
 2-(4-(изопентилокси)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир гексилугольной кисло-
 ты,
 2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 диэтиловый эфир 3-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенок-
 си)этокси)пропилфосфоновой кислоты,
 диэтиловый эфир 3-(2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенок-
 си)этокси)этокси)пропилфосфоновой кислоты,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфениловый эфир диметилсуль-
 фаминовой кислоты,
 (5-амино-2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 2-(4-(диметиламино)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенол,
 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанол,
 2-(4-(диметиламино)метил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(1-(диметиламино)этил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этаноноксим,
 8-метил-2-(4-(метиламино)метил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензиламино)этанол,
 8-метил-2-(4-(пирролидин-1-илметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,4-диметоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)этанол,
 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанол,
 8-метил-2-(4-(оксазол-5-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 3-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропаннитрил,
 (2R)-2-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропан-1-ол,
 8-метил-2-(4-(1-(пиперазин-1-ил)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 ((2S)-1-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-2-
 ил)метанол,
 N¹-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N²,N²-диметилэтан-
 1,2-диамин,
 3-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропановая ки-
 слота,
 8-метил-2-(4-(1-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 N²-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N¹,N¹-диметилпропан-
 1,2-диамин,

8-метил-2-(4-(1-(2-(пиридин-4-ил)этиламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин, N¹-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N²,N²-диэтилэтан-1,2-диамин,

2-(4-(диметиламино)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

1-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-карбоновая кислота,

4-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)фенол,

1-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-ол и

2-(4-(2-аминопропан-2-ил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, которые предлагаются в данном изобретении, также включают все пригодные изотопные производные указанных соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, N-оксидов, пролекарств и изомеров, и фармацевтических композиций. В изотопных производных соединений, которые предлагаются в данном изобретении, или их фармацевтически приемлемых солях, по крайней мере один атом заменен на атом с одинаковым атомным числом, но с другой атомной массой по сравнению с природной атомной массой. Примеры изотопов, которые можно включать в соединения, описанные в данном изобретении, и их фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваясь только ими, изотопы водорода, углерода, азота и кислорода, такие как ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl и ¹²³I. Некоторые изотопные производные соединений, описанных в данном изобретении, и их фармацевтически приемлемых солей, например, такие как содержащие радиоактивный изотоп, такой как ³H или ¹⁴C, можно использовать для изучения распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы, такие как ³H или ¹⁴C, используют в связи с простым методом их получения и детектирования. В других примерах включение изотопов, таких как H, является преимуществом при лечении, которое заключается в более высокой метаболической стабильности, например возрастает период полураспада или снижается требуемая доза. Изотопные производные соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, N-оксидов, пролекарств и изомеров и фармацевтических композиций, описанных в данном изобретении, получают по стандартным методикам с использованием соответствующих изотопных реагентов.

Способ получения соединений формулы (I-A).

Общий способ получения соединений формулы (I-A) описан ниже в примерах. В описанных реакциях реакционноспособные функциональные группы, например гидроксид-, амино-, имино-, тио- или карбоксигруппы, если они присутствуют в конечном продукте, можно защищать, чтобы исключить их нежелательное участие в реакции. Обычно используют стандартные защитные группы (см., например, книгу T.W. Greene и P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, (1991)).

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), описанные в данном контексте, получают в виде фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей при взаимодействии соединения формулы (I-A) в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой органической или неорганической кислотой. В других вариантах соединения формулы (I-A), описанные в данном контексте, получают в виде фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей при взаимодействии соединения формулы (I-A) в форме свободной кислоты с фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим основанием. Соединения формулы (I-A), описанные в данном контексте, также получают в форме соли с использованием солей исходных или промежуточных материалов. В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), описанные в данном контексте, получают в форме других солей, включая, но не ограничиваясь только ими, оксалаты и трифторацетаты. В других вариантах получают полусоли кислот и оснований, например полусульфат и полукальциевую соль.

Указанные фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений формулы (I-A) включают, но не ограничиваясь только ими, гидробромид, гидрохлорид, сульфат, нитрат, сукцинат, малеат, формиат, ацетат, адипат, безилат, бикарбонат/карбонат, пропионат, фумарат, цитрат, тартрат, лактат, бензоат, салицилат, глютамат, аспарат, паратолуолсульфонат, бензолсульфонат, метансульфонат, этансульфонат, нафталинсульфонат (например, 2-нафталинсульфонат), гексаноат, бисульфат/сульфат, борат, камсилат, цикламат, эдисилат, эсилат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглютамат, сахарат, таннат, тозилат, трифторацетат и ксинофоат.

Органические или неорганические кислоты, используемые для получения некоторых фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей соединений формулы (I-A), включают, но не ограничиваясь только ими, бромисто-водородную, хлористо-водородную, серную, азотную, фосфорную, янтарную, яблочную, муравьиную, уксусную, пропионовую, фумаровую, лимонную, винную, молочную, бензойную, салициловую, глютаминую, аспарагиновую, паратолуолсульфоновою, бензолсульфоновою, метансульфоновою, этансульфоновою, нафталинсульфоновою (такую как 2-нафталинсульфоновою) или гексановую кислоты.

Указанные фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли соединений формулы (I-A) включают, но не ограничиваясь только ими, соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, ди-

этиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглюмина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка.

В некоторых вариантах свободные соединения формулы (I-A), описанные в данном контексте в форме свободной кислоты или свободного основания, получают из соответствующих основно-аддитивных солей или кислотно-аддитивных солей соответственно. Например, соединение формулы (I-A) в форме кислотно-аддитивной соли превращают в соответствующее свободное основание при обработке пригодным основанием (например, раствор гидроксида аммония, гидроксид натрия и т.п.). Например, соединение формулы (I-A) в форме основно-аддитивной соли превращают в соответствующую свободную кислоту при обработке пригодной кислотой (например, хлористо-водородная кислота).

В других вариантах соединения формулы (I-A) в неокисленной форме получают из N-оксидов соединений формулы (I-A) при обработке восстанавливающим агентом (например, серой, диоксидом серы, трифенилфосфином, боргидридом лития, боргидридом натрия, трихлоридом, трибромидом фосфора или т.п.) в пригодном инертном органическом растворителе (например, ацетонитриле, этаноле, водном диоксане или т.п.) при температуре от 0 до 80°C.

В некоторых вариантах пролекарства соединений формулы (I-A) получают по известным методикам (более подробно см. Saulnier и др., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, т. 4, с. 1985 (1994)). Например, соответствующие пролекарства получают при взаимодействии немодифицированного соединения формулы (I-A) с пригодным карбамилирующим агентом (например, 1,1-ацилоксиалкилкарбанохлоридатом, паранитрофенилкарбонатом или т.п.).

В других вариантах соединения формулы (I-A) получают в виде защищенных производных по стандартным методикам. Подробное описание методик введения защитных групп и их удаления можно найти в книге T.W.Greene "Protective Groups in Organic Chemistry", 3-е изд., John Wiley and Sons Inc., (1999).

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A) получают в форме сольватов (например, гидратов). В других вариантах гидраты соединений формулы (I-A) получают перекристаллизацией из водно-органической смеси растворителей с использованием таких растворителей, как диоксан, тетрагидрофуран или метанол.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A) получают в форме их индивидуальных стереоизомеров. В других вариантах соединения формулы (I-A), описанные в данном контексте, получают в форме их индивидуальных стереоизомеров при взаимодействии рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделении диастереоизомеров и получении оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах разделение энантиомеров проводят с использованием ковалентных диастереомерных производных соединений формулы (I-A) или с использованием диссоциирующих комплексов (например, кристаллических диастереомерных солей). Диастереомеры обладают различными физическими свойствами (например, разными температурами плавления, температурами кипения, растворимостью, реакционной способностью и т.п.) и их можно разделить с использованием их различных свойств. В других вариантах диастереомеры разделяют хроматографией или с использованием методик разделения/выделения веществ с различной растворимостью. Оптически чистый энантиомер затем выделяют с использованием разделяющего агента любым способом, который не приводит к рацемизации. Более подробное описание методики выделения стереоизомеров соединений из их рацемических смесей можно найти в книге Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen "Enantiomers, Racemates and Resolution", John Wiley and Sons, Inc. (1981).

Соединения формулы (I-A) получают по методикам, описанным в данном контексте и в примерах. В некоторых вариантах соединения формулы (I-A) получают следующим образом:

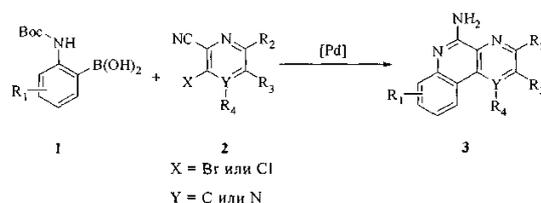
- (a) необязательное превращение соединения формулы (I-A) в фармацевтически приемлемую соль,
- (с) необязательное превращение солевой формы соединения формулы (I-A) в не-солевую форму,
- (d) необязательное превращение неокисленной формы соединения формулы (I-A) в фармацевтически приемлемый N-оксид,
- (e) необязательное превращение соединения формулы (I-A) в форме N-оксида в его неокисленную форму,
- (f) необязательное выделение индивидуального изомера соединения формулы (I-A) из смеси изомеров,
- (g) необязательное превращение немодифицированного соединения формулы (I-A) в фармацевтически приемлемое пролекарство и
- (h) необязательное превращение пролекарства соединения формулы (I-A) в его немодифицированную форму.

Примеры схем синтеза соединений формулы (I-A), описанных в данном контексте, но не ограничиваясь только ими, показаны на схемах (I)-(XI).

На схеме (I) приведен синтез бензоафтиридинов (3) при конденсации замещенных или незамещенных 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновых кислот (1) с замещенными или незамещенными производными 3-галогенпиколинонитрила (2) в присутствии катализатора на основе палладия. Например, галогеном в составе производных 3-галогенпиколинонитрила является бром или хлор. Функцио-

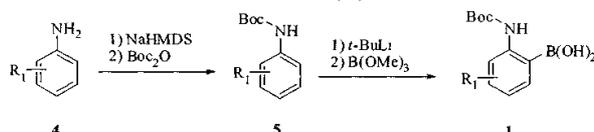
нальные группы (R_1 , R_2 , R_3 , R_4) в составе бензоафтиридинов необязательно дополнительно модифицируют, как описано в данном контексте.

Схема (I)



В некоторых вариантах фенилбороновые кислоты, используемые при получении соединений формулы (I-A), синтезируют, как указано на схеме (II). На схеме (II) замещенные или незамещенные анилины (4) вводят Boc-защитные группы в основных условиях, при этом получают соединения (5), которые затем превращают в бороновые кислоты (1) по реакции ортолитирования и при взаимодействии с триметилборатом с последующей обработкой водой.

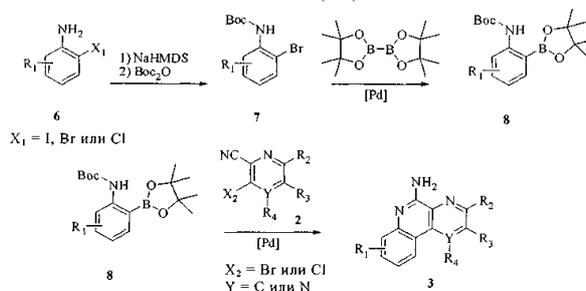
Схема (II)



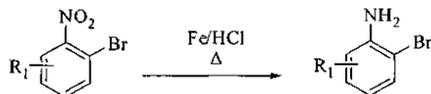
Бороновые кислоты (1), используемые на схеме (I), взаимодействуют с замещенными или незамещенными цианопиридинами (2), при этом получают замещенные или незамещенные бензоафтиридины (3).

В других вариантах эквиваленты бороновой кислоты включают, но не ограничиваясь только ими, замещенные или незамещенные эфиры бороновой кислоты, используемые при получении соединений формулы (I-A). На схеме (III) показано получение указанных замещенных или незамещенных эфиров бороновой кислоты (8), которые используют в качестве эквивалентов бороновой кислоты при получении замещенных или незамещенных бензоафтиридинов (3). На схеме (III) в замещенные или незамещенные 2-галогенилины (6) вводят Boc-защитные группы в основных условиях, при этом получают соединения (7), которые затем превращают в замещенные или незамещенные эфиры бороновой кислоты (8) в присутствии катализатора на основе палладия. Указанные эфиры бороновой кислоты (8), используемые на схеме (I), взаимодействуют с замещенными или незамещенными цианопиридинами (2), при этом получают замещенные или незамещенные бензоафтиридины (3).

Схема (III)

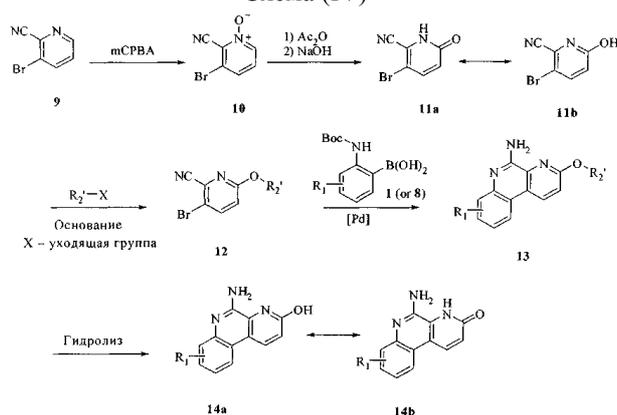


В некоторых вариантах замещенные или незамещенные 2-броманилины, используемые на схеме (III), получают из соответствующих замещенных или незамещенных соединений нитробензола, как показано ниже



В других вариантах соединения формулы (I-A), содержащие присоединенные к атому кислорода заместители, получают по методике, представленной на схеме (IV).

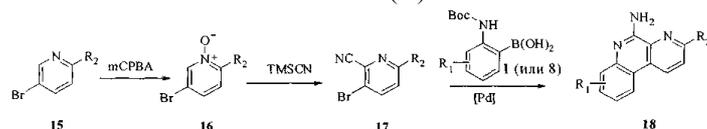
Схема (IV)



На схеме (IV) бензонитрил (9) сначала окисляют до N-оксида (10) метахлорпербензойной кислотой (mCPBA), а затем превращают в пиридон (11). В специальных основных условиях пиридон (11) селективно алкилируют кислородом, при этом получают алкоксипиколинонитрил (12). В присутствии палладия, как на схеме (I), производные алкоксипиколинонитрила (12) конденсируют с замещенными или незамещенными бороновыми кислотами (1) (или замещенными, или незамещенными сложными эфирами бороновых кислот (8)), при этом получают замещенный или незамещенный бензонафтиридин (13), содержащий присоединенные к кислороду заместители. В некоторых вариантах бензонафтиридин (13), содержащий присоединенные к кислороду заместители, гидролизуют, при этом получают соответствующий бензонафтиридон (14).

В других вариантах соединения формулы (I-A), содержащие различные заместители, получают по методике, представленной на схеме (V).

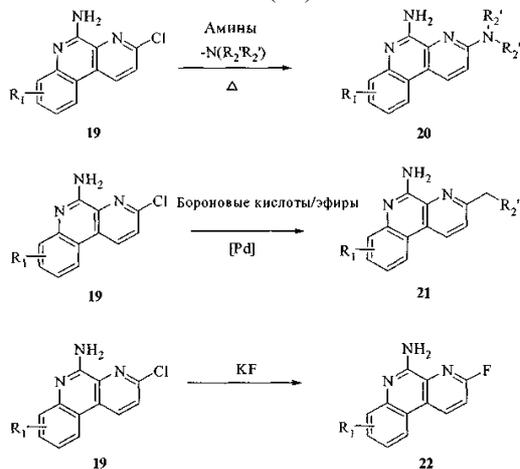
Схема (V)



На схеме (V) 5-бромпиридины (15), замещенные в положении 2 (показаны на схеме (V), как R₂), сначала окисляют метахлорпербензойной кислотой (mCPBA), при этом получают N-оксид (16), который затем превращают в бензонитрил (17). В присутствии палладия, как показано на схеме (I), производные бензонитрила (17) конденсируют с замещенными или незамещенными бороновыми кислотами (1) (или замещенными, или незамещенными сложными эфирами бороновых кислот (8)), при этом получают замещенный или незамещенный бензонафтиридин (18), содержащий различные заместители в положении 3. В некоторых вариантах бензонафтиридин, содержащий различные заместители в положении 2, получают из исходных 5-бромпиридинов, замещенных в положении 3.

В других вариантах заместитель бензонафтиридина (18) в положении 3 обозначает атом хлора, и указанный 3-хлорбензонафтиридин (19) дополнительно модифицируют и получают бензонафтиридины с другими заместителями в положении 3. Примеры указанных модификаций показаны, но не ограничиваясь только ими, на схеме (VI).

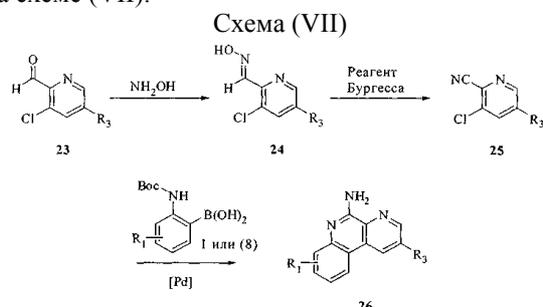
Схема (VI)



В некоторых вариантах, как показано на схеме (VI), соединения формулы (I-A), содержащие присоединенные к N заместители (производные соединения (20)), получают по реакции S_NAr-замещения при

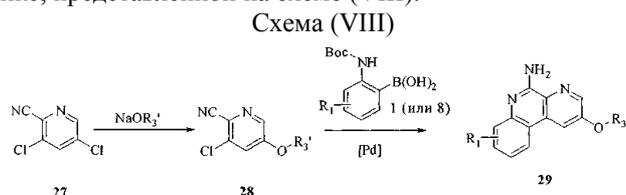
нагревании указанных хлорпроизводных (19) с различными аминами. В других вариантах, как показано на схеме (VI), соединения формулы (I-A), содержащие присоединенные к углероду заместители (производные соединения (21)), получают по реакции конденсации Сузуки в присутствии палладия с различными бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновых кислот. В некоторых вариантах, как показано на схеме (VI), соединения формулы (I-A) фторируют при обработке указанных хлорпроизводных (19) фторидом калия, при этом получают (3-фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин) (22).

В других вариантах соединения формулы (I-A), содержащие различные заместители, получают по методике, представленной на схеме (VII).



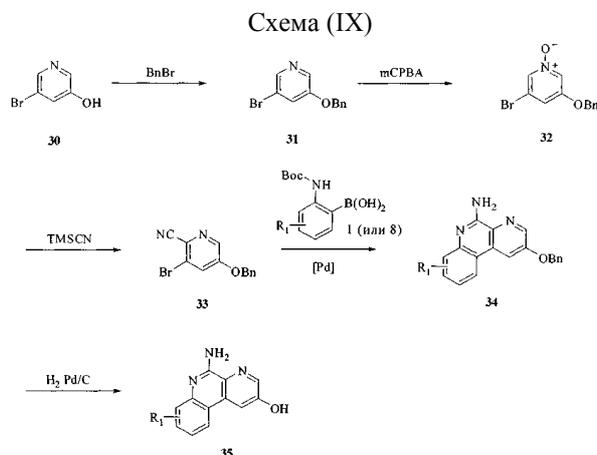
На схеме (VII) 3-хлорбензальдегид (23) (содержащий заместитель R_3 в положении 5) сначала превращают в соответствующий гидросиламин (24), который затем используют для получения соответствующего нитрила (25). В присутствии палладия, как указано на схеме (I), производные нитрила (25) конденсируют с замещенными или незамещенными бороновыми кислотами (1) (или замещенными, или незамещенными сложными эфирами бороновых кислот (8)), при этом получают бензонафтиридин (26), содержащий различные заместители в положении 2.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), содержащие связанные с кислородом заместители, получают по методике, представленной на схеме (VIII).



На схеме (VIII) бензонафтиридины, содержащие различные связанные с кислородом заместители R_3 в положении 2, получают с использованием 3,5-дигалогенпиколинонитрила, такого как, например, 3,5-дихлорпиколинонитрил (27), который сначала монозамещают алкоксигруппой, при этом получают соответствующий пиколинонитрил (28). Затем в присутствии палладия, как указано на схеме (I), производные нитрила (27) конденсируют с замещенными или незамещенными бороновыми кислотами (1) (или замещенными или незамещенными сложными эфирами бороновых кислот (8)), при этом получают бензонафтиридин (29), содержащий различные связанные с кислородом заместители в положении 2.

В других вариантах соединения формулы (I-A), содержащие гидроксизаместители, включая бензонафтиридины, содержащие гидроксизаместители в положении 2, получают по методике, представленной на схеме (IX).

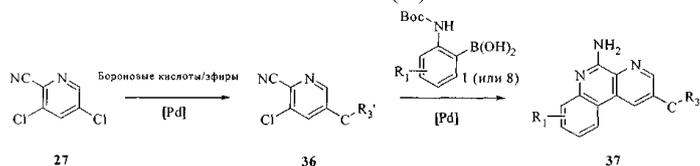


На схеме (IX) в 5-галогенпиридин-3-ол, такой как, например, 3,5-бромпиридин-3-ол (30), вводят бензильную защитную группу для защиты гидроксигруппы, при этом получают соединение (31), которое затем превращают в соответствующий N-оксид (32). Затем N-оксид (32) превращают в нитрил (33), а в присутствии палладия, как указано на схеме (I), производные нитрила (33) конденсируют с замещенными-

ми или незамещенными бороновыми кислотами (1) (или замещенными, или незамещенными сложными эфирами бороновых кислот (8)), при этом получают бензоафтиридин (34), из которого после гидрирования получают бензоафтиридин (35), содержащий гидроксильный заместитель в положении 2.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), содержащие связанные с углеродом заместители, включая бензоафтиридины, содержащие различные связанные с углеродом заместители в положении 2, получают по методике, представленной на схеме (X).

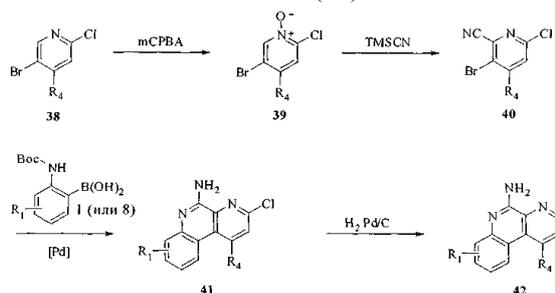
Схема (X)



На схеме (X) 3,5-дигалогенпиколинонитрил, такой как, например, 3,5-дихлорпиколинонитрил (27), сначала монозамещают с использованием одного эквивалента бороновой кислоты/эфира, при этом получают соответствующий пиколинонитрил (36). Затем в присутствии палладия, как указано на схеме (I), но в более жестких условиях, производные нитрила (36) конденсируют с замещенными или незамещенными бороновыми кислотами (1) (или замещенными, или незамещенными сложными эфирами бороновых кислот (8)), при этом получают бензоафтиридин (37), содержащий связанные с углеродом заместители в положении 2. В некоторых вариантах связанный с углеродом заместитель обозначает алкен, тогда как в других вариантах указанные алкены дополнительно модифицируют при гидрировании, при этом получают бензоафтиридины, содержащие алкильные группы в положении 2.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), содержащие различные заместители, включая бензоафтиридины, содержащие различные заместители в положении 1, получают по методике, представленной на схеме (XI).

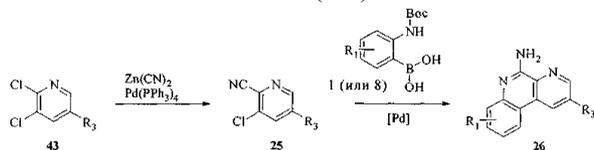
Схема (XI)



На схеме (XI) 2,5-дигалогенпиридин, замещенный в положении 4, такой как, например, 5-бром-2-хлорпиридин (38), сначала превращают в соответствующий N-оксид (39), который затем превращают в соответствующий нитрил (40). Затем в присутствии палладия, как указано на схеме (I), производные нитрила (40) конденсируют с замещенными или незамещенными бороновыми кислотами (1) (или замещенными, или незамещенными сложными эфирами бороновых кислот (8)), при этом получают бензоафтиридин (41), содержащий заместители в положении 1. В некоторых вариантах бензоафтиридин (41) дехлорируют, при этом получают бензоафтиридин (42).

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), содержащие различные заместители, включая бензоафтиридины, содержащие различные заместители в положении 2, получают по методике, представленной на схеме (XII).

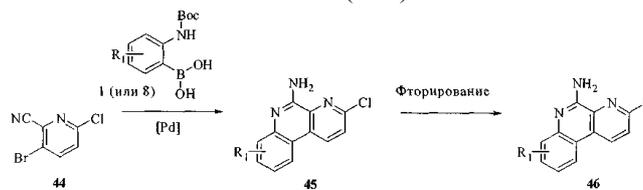
Схема (XII)



На схеме (XII) 2,3-дигалогенпиридины, замещенные в положении 5 (43), такие как, например, (5,6-дихлорпиридин-3-ил)метанол, сначала превращают в соответствующий нитрил (25). Затем в присутствии палладия, как указано на схеме (I), производные нитрила (25) конденсируют с замещенными или незамещенными бороновыми кислотами (1) (или замещенными или незамещенными сложными эфирами бороновых кислот (8)), при этом получают бензоафтиридин (26), содержащий заместители в положении 2.

Различные 3-галогеннафтиридины получают по общей методике, представленной на схеме (XIII).

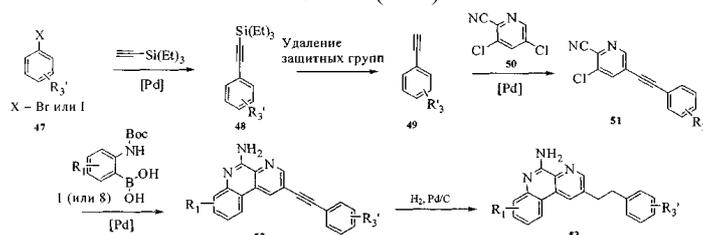
Схема (XIII)



На схеме (XIII) в присутствии палладия, как указано на схеме (I), 3,6-дигалоген-2-цианопиридин, такие как, например, 3-бром-6-хлорпиколинитрил, конденсируют с замещенными или незамещенными бороновыми кислотами (1) (или замещенными, или незамещенными сложными эфирами бороновых кислот (8)), при этом получают бензонафтиридин (45), содержащий галогеновые заместители в положении 3. При дальнейшем замещении галогенами бензонафтиридина (45) получают бензонафтиридин (46), содержащий различные галогеновые заместители в положении 3.

В других вариантах соединения формулы (I-A) получают по методике, представленной на схеме (XIV).

Схема (XIV)

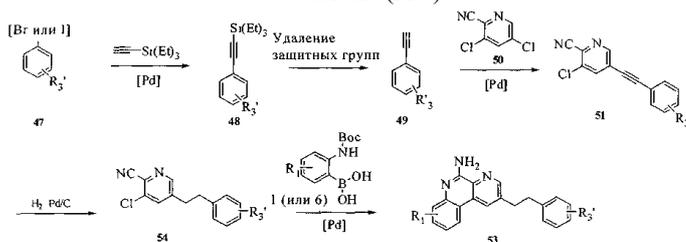


На схеме (XIV) арилбромиды или арилыодиды (47), замещенные различными группами R₃, конденсируют с триэтил(этинил)силаном (или его эквивалентами) в присутствии палладия, при этом получают соединение (48).

После удаления силилзащитных групп ацетиленовые производные (49) конденсируют с 3,5-дихлорпиколинитрилом (50) в присутствии палладия, при этом получают 3-хлор-2-цианопиридин (51). Производные (51), такие как, например, 3-хлор-5-(фенилэтинил)пиколинитрил, конденсируют с замещенными или незамещенными бороновыми кислотами (1) (или замещенными или незамещенными сложными эфирами бороновых кислот (8)), при этом получают бензонафтиридин (52). Соединение (52) затем гидрируют, при этом получают бензонафтиридин (53), содержащий различные заместители в положении R₃'.

В других вариантах соединения формулы (I-A) получают по методике, представленной на схеме (XV).

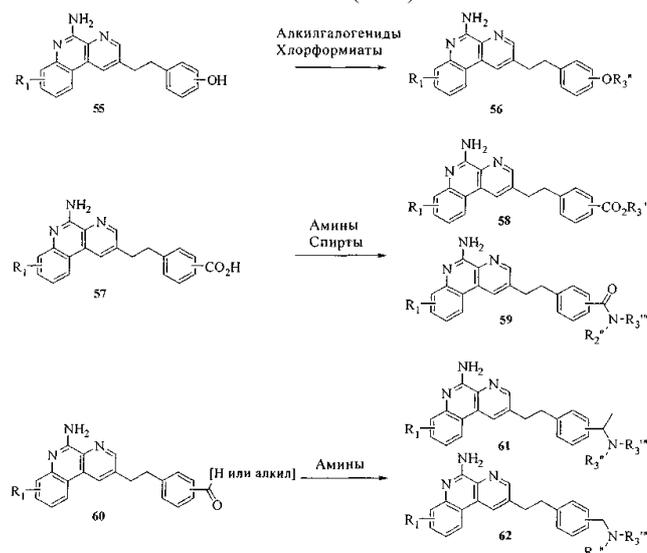
Схема (XV)



На схеме (XV) арилбромиды или арилыодиды (47), замещенные различными группами R₃', конденсируют с триэтил(этинил)силаном (или его эквивалентами) в присутствии палладия, при этом получают соединение (48). После удаления силилзащитных групп ацетиленовые производные (49) конденсируют с 3,5-дихлорпиколинитрилом (50) в присутствии палладия, при этом получают 3-хлор-2-цианопиридин (51). Производные (51), такие как, например, 3-хлор-5-(фенилэтинил)пиколинитрил, восстанавливают до 3-хлор-5-фенилпиколинитрила (54) в условиях гидрирования. Соединение 54 конденсируют с замещенными или незамещенными бороновыми кислотами (1) (или замещенными или незамещенными сложными эфирами бороновых кислот (8)), при этом получают бензонафтиридин (53), содержащий различные заместители в положении R₃'.

Бензонафтиридины, содержащие различные заместители, затем можно дополнительно превратить в соединения с другими функциональными группами по стандартным методикам органического синтеза. В некоторых вариантах соединения формулы (I-A) получают по методике, представленной на схеме (XVI).

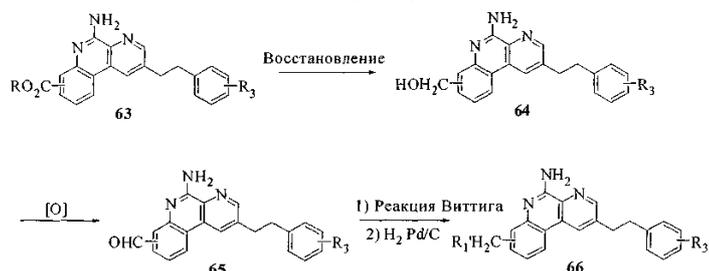
Схема (XVI)



На схеме (XVI), например, бензнафтиридины, содержащие гидроксильную группу, превращают в соответствующие простые эфиры или карбонаты (56). Например, бензнафтиридины, содержащие карбоксильную группу, превращают в соответствующие простые эфиры (58) или амиды (59). Например, бензнафтиридины, содержащие альдегид или кетон (60), превращают в соответствующие амины (61 или 62). Указанные бензнафтиридины можно дополнительно модифицировать, используя стандартные методики органического синтеза.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A) получают по методике, представленной на схеме (XVII).

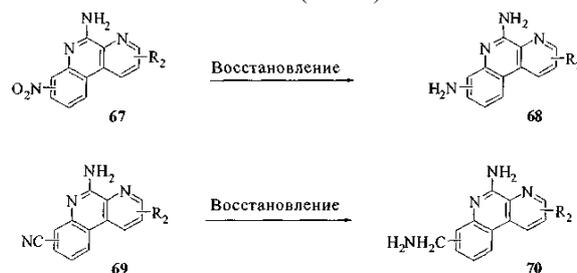
Схема (XVII)



На схеме (XVII) бензнафтиридины, содержащие различные заместители, дополнительно превращают в соединения с другими функциональными группами по стандартным методикам органического синтеза. Например, бензнафтиридины, содержащие эфирную группу (63), превращают в соответствующий спирт (64) при восстановлении стандартным восстанавливающим агентом. Соединение 64 окисляют до соответствующего альдегида (65), который затем алкилируют по реакции Виттига и гидрируют, при этом получают производные 66. Указанные бензнафтиридины можно дополнительно модифицировать, используя стандартные методики органического синтеза.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A) получают по методике, представленной на схеме (XVIII).

Схема (XVIII)

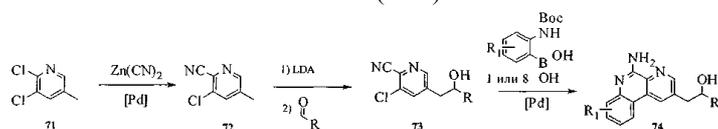


На схеме (XVIII) бензнафтиридины, содержащие различные заместители, дополнительно превращают в соединения с другими функциональными группами по стандартным методикам органического синтеза. Например, бензнафтиридины, содержащие нитрогруппу (67) или цианогруппу (69), превращают в соответствующий амин (68) или метиламин (70) при восстановлении стандартным восстанавливающим агентом.

Указанные бензоафтиридины можно дополнительно модифицировать с использованием стандартных органических превращений.

В некоторых вариантах некоторые соединения формулы (I-A) синтезировали по методикам, как показано на схеме (XIX).

Схема (XIX)



Согласно схеме (XIX) 2,3-дихлор-5-метилпиридин (71) превращают в соответствующий нитрил (72). Спирт 73 получают в условиях альдольной конденсации при взаимодействии соединения 72 с альдегидом или кетоном. Затем производные 73 конденсируют с бороновыми кислотами (1) или сложными эфирами бороновых кислот (8), при этом получают бензоафтиридин (74).

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации соединений формулы (I-A), предлагаемых в данном контексте, и способов получения указанных соединений и не ограничивают объем изобретения.

Фармацевтические свойства и применение

При попадании чужеродного антигена в иммунную систему ее ответная реакция заключается в запуске защитного ответа, который заключается в координированном взаимодействии обеих иммунных систем врожденного и приобретенного иммунитета. Указанные два независимых иммунитета удовлетворяют двум взаимно исключающим требованиям: скорость (которая характерна для врожденного иммунитета) и специфичность (которая характерна для приобретенного иммунитета).

Врожденный иммунитет представляет собой защиту первой линии против проникших в организм патогенов, которая контролирует патогены, в то время как формируется приобретенный иммунитет. Врожденный иммунитет иницируется в течение нескольких минут после инфицирования по независимому от антигена механизму в ответ на множество консервативных признаков патогенов (хотя такой иммунитет не совсем специфичен, т.к. различает собственные антигены и патогены). Важно отметить, что при этом генерируется воспалительная и стимулирующая среда (которая также иногда называется сигналом опасности), которая иницирует приобретенную адаптивную иммунную систему и направляет (или поляризует ее) в отношении клеточного или гуморального ответа, которые в основном предназначены для борьбы с инфекционным агентом. Разработка модуляторов TLR, предназначенных для терапевтического действия на врожденный иммунитет, подробно описана (в статьях *Nature Medicine*, т. 13, с. 552-559 (2007), *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, т. 3, с. 343-352 (2006) и *Journal of Immunology*, т. 174, с. 1259-1268 (2005)).

Приобретенный иммунитет становится эффективным в течение нескольких дней или недель, но окончательно обеспечивает тонкую антигенную специфичность, требуемую для полного уничтожения патогена и формирования иммунологической памяти. Такое уничтожение опосредуется в основном Т- и В-клетками, которые подвергаются перегруппировке генов эмбрионального типа и характеризуются специфичностью и долгосрочной памятью. Однако этот процесс включает также пополнение компонентов иммунитета, включая профессиональные фагоциты (макрофаги, нейтрофилы и т.п.) и гранулоциты (базофилы, эозинофилы и т.п.), которые захватывают бактерии и даже относительно крупных простейших. После созревания приобретенного иммунитета при столкновении с патогенами происходит их быстрое уничтожение с участием клеток с высокоспецифичной памятью, которые быстро активируются после воздействия на них родственного антигена.

Аутоиммунные заболевания характеризуются (1) гуморальным ответом или выработкой аутоантител на собственный антиген (только в качестве примера, первичный гипертиреоз Грейвса с антителами против рецептора тиреостимулирующего гормона (ТСГ) или (2) клеточным иммунитетом, когда иммунные клетки разрушают неиммунные клетки, из которых образуется собственный антиген (например, тирциты (тиреодит Хашимото) или β -островковые клетки поджелудочной железы (диабет типа 1)). Многие аутоиммунные заболевания представляют собой комбинацию обоих явлений, например болезнь Хашимото и диабет типа 1 характеризуются наличием аутоантител, антител против анти tiroидпероксидазы (ТПО) или антител против декарбоксилазы глутамовой кислоты (ДГК)/островковых клеток. При аутоиммунных заболеваниях часто формируются воспалительные реакции, включающие, но не ограничиваясь только ими, увеличение содержания адгезионных молекул (например, адгезионные молекулы 1 сосудов (VCAM-1)) и изменение адгезии лейкоцитов к стенкам сосудов, такие как, например, колит, системная волчанка, системный склероз и сосудистые нарушения, вызванные диабетом.

Toll-подобные рецепторы (TLR) являются трансмембранными белками типа I, содержащими внеклеточный N-концевой повторяющийся домен, обогащенный лейцином (LRR), участок, обогащенный цистеином, домен ТМ и внеклеточный (цитоплазматический) концевой фрагмент, содержащий консервативный участок, названный рецепторным доменом Toll/IL-1 (TIR). TLR представляют собой образующие рецепторы (OPR), которые экспрессируются преимущественно в иммунных клетках, вклю-

чающих, но не ограничиваясь только ими, дендритные клетки, Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты и природные клетки-киллеры. Домен LLR ответственен за связывание с лигандом и передачу соответствующего сигнала, а также является основным признаком ОРР. Домен TIR ответственен за взаимодействие белок-белок и связан с врожденным иммунитетом. Домен TIR является также членом многочисленного подсемейства IL-1 R/TLR, включающего три подгруппы. Члены первой группы содержат домены иммуноглобина в их внеклеточных участках и включают рецепторы IL-1 и IL-18 и вспомогательные белки, так же, как и ST2. Вторая группа включает TLR. Третья группа включает внутриклеточные адапторные белки, ответственные за развитие сигналов.

TLR является группой образраспознающих рецепторов, которые связываются с патоген-ассоциированными молекулярными образцами (ПАМО) из бактерий, грибов, простейших и вирусов, и действуют в качестве первой линии защиты против атакующих патогенов. TLR играют важную роль в индукции экспрессии генов, принимающих участие в воспалительных ответных реакциях, а TLR и врожденный иммунитет являются основной стадией в развитии приобретенного антигенспецифичного иммунитета.

Приобретенный (гуморальный или опосредованный клетками) иммунитет связан с механизмом передачи сигнала TLR врожденного иммунитета. Врожденный иммунитет представляет собой быстрый защитный ответ иммунных клеток, который обеспечивает борьбу с атакующими агентами окружающей среды, включающими, но не ограничиваясь только ими, бактериальные или вирусные агенты. Приобретенный иммунитет представляет собой более медленный ответ, включающий дифференциацию и активацию "необученных" Т-лимфоцитов в Т-клетки-хелперы 1 (Th1) или Т-клетки-хелперы 2 (Th2). Клетки Th1 в основном ускоряют клеточный иммунитет, а клетки Th2 в основном ускоряют гуморальный иммунитет. Несмотря на первичную защитную систему организма-хозяина, патологическая экспрессия сигналов врожденного иммунитета, формирующихся в TLR, принимает участие в развитии аутоиммунных-воспалительных заболеваний.

Все TLR действуют в виде гомодимера или гетеродимера в процессе распознавания специфичных или наборов специфичных молекулярных детерминант, присутствующих на поверхности патогенных организмов, включающих бактериальные поверхностные липополисахариды, липопроотеины, бактериальный флагеллин, ДНК бактерий и вирусов, а также вирусную РНК. Клеточный ответ на активацию TLR включает активацию одного или более транскрипционных факторов, которые приводят к продуцированию и секреции цитокинов и ко-стимулирующих молекул, таких как интерфероны, ФНО, интерлейкины, MIP-1 и MCP-1, принимающих участие в гибели и клиренсе патогенной инвазии.

Пространственная экспрессия TLR соответствует границе раздела организм хозяина/окружающая среда. В то время как только несколько других Toll-подобных белков были клонированы в дрозофиле, семейство TLR человека состоит по крайней мере из 11 членов, TLR1-TLR11, которые вызывают перекрывающиеся, но различные биологические ответные реакции за счет различий в клеточной экспрессии и сигнальных путей, которые они инициируют. Каждый TLR экспрессируется в отдельной субпопуляции лейкоцитов и каждый TLR является специфичным в отношении экспрессии образцов и чувствительности к ПАМО и распознает различные подтипы патогенов, обеспечивая "неусыпную бдительность" иммунной системы.

Toll-подобные рецепторы 1 (TLR1).

TLR1 локализован в хромосоме 4p14 и ген TLR1 кодирует белок, содержащий 786 аминокислотных остатков, включающих 18 N-концевых участков LRR, рассчитанная молекулярная масса белка составляет 84 кДа. TLR1 в значительной степени идентичен TLR6 и TLR10, гомология аминокислотной последовательности указанных белков составляет 68 и 48% соответственно.

mРНК TLR1 экспрессируется повсеместно и присутствует в больших количествах по сравнению с другими TLR. Среди основных популяций лейкоцитов TLR1 в большей степени экспрессируется в моноцитах, но также в макрофагах, дендритных клетках, полиморфоядерных лейкоцитах, В-, Т- и клетках-киллерах. In vivo выявлено 2 транскрипта TLR1 различного размера, что свидетельствует об альтернативном сплайсинге mРНК с образованием двух различных форм белка. In vitro экспрессия mРНК и белка TLR1 регулируется увеличением активности в моноцитарных лейкозных клетках (THP-1) после индуцированной форболмиристатацетатом дифференциации. Экспрессия TLR1 регулируется с увеличением активности при действии аутокринного ИЛ-6 и также с увеличением активности под действием ИФ- γ , ИЛ-10 и ФНО- α . Однако уровень TLR1 не изменяется при действии грамположительных и грамотрицательных бактерий. Ex vivo экспрессия TLR1 в моноцитах и гранулоцитах регулируется с уменьшением активности при действии грамотрицательных бактерий. TLR1 образует гетеродимер с TLR2. TLR1 также образует гетеродимер с TLR4, при этом ингибируется активность TLR4.

Toll-подобные рецепторы 2 (TLR2).

TLR2 локализован в хромосоме 4q31-32 и ген TLR2 кодирует белок, содержащий 784 аминокислотных остатка, включающих 19 N-концевых участков LRR, рассчитанная молекулярная масса белка составляет 84 кДа. TLR1 в значительной степени идентичен TLR6, гомология аминокислотной последовательности указанных белков составляет 31%.

мРНК TLR2 экспрессируется в тканях мозга, сердца, легкого и селезенки и наиболее высокий уровень экспрессии наблюдается в лимфоцитах периферической крови, прежде всего миеломоноцитарного происхождения. *In vivo* выявлены 2 транскрипта TLR2 различного размера, что свидетельствует об альтернативном сплайсинге м-РНК. *In vitro* экспрессия мРНК и белка TLR2 регулируется с увеличением активности в моноцитарных лейкозных клетках (ТНР-1) после индуцированной TLR5, TLR7 и TLR8. Экспрессия TLR2 регулируется с увеличением активности под действием аутокринного ИЛ-6, а также увеличивается под действием ИФ-1 β , ИЛ-10 и ФНО- α . Экспрессия мРНК TLR2 увеличивается при действии грамположительных и грамотрицательных бактерий. TLR2 образует гетеродимеры с TLR1, TLR6 и, возможно, с TLR10, при этом каждый комплекс является чувствительным к подтипам TLR2, связанным с ПАМО. Комплексы TLR2 распознают множество ПАМО, в основном бактериального происхождения. Они включают, но не ограничиваясь только ими, липоарабиноманнан (ЛАМ), липополисахарид (ЛПС), липотейхоевую кислоту (ЛТК), пептидогликан (ПГ) и другие гликолипиды, гликопротеины и липопротеины. Комплексы TLR2 способны распознавать вирусы, включающие, но не ограничиваясь только ими, вирус кори (БК), цитомегаловирус человека (ЦМВч) и вирус гепатита С (ВГС), и грибковые ПАМО, включающие, но не ограничиваясь только ими, зимозан. TLR2 распознает ряд липопротеинов/липопептидов из различных патогенов, таких как, например, грамположительные бактерии, микобактерии, *Trypanosoma cruzi*, грибы и спирохеты. Кроме того, TLR2 распознает препараты ЛПС неэнтеробактериального происхождения, такие как, например, *Leptospira interrogans*, *Porphyromonas gingivalis* и *Helicobacter pylori*. Комплексы TLR2 способны к распознаванию чужеродных и модифицированных собственных образцов, таких как образцы, продуцируемые некротическими клетками. TLR2 накапливаются в фагосомах и участвуют в интернализации микробиологических продуктов клетками.

Toll-подобные рецепторы 3 (TLR3).

TLR3 локализован в хромосоме 4q35 и ген TLR3 кодирует белок, содержащий 904 аминокислотных остатка, включающих 24 N-концевых участков LRR, рассчитанная молекулярная масса белка составляет 97 кДа. TLR3 в значительной степени идентичен TLR5, TLR7 и TLR8, гомология аминокислотной последовательности указанных белков составляет 26%.

мРНК TLR3 экспрессируется на высоком уровне в тканях плаценты и поджелудочной железы. TLR3 экспрессируется в дендритных клетках, Т-клетках и клетках-киллерах. *In vivo* выявлены 2 транскрипта TLR3 различного размера, что свидетельствует об альтернативном сплайсинге мРНК с образованием двух различных форм белка. *In vitro* после индуцированной форболмиристатацетатом дифференциации в клетках ТНР-1 TLR3 в умеренной степени регулируется с увеличением активности при действии аутокринного ИФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α . Количество мРНК TLR3 увеличивается при действии грамотрицательных бактерий и в еще большей степени при действии грамположительных бактерий. *Ex vivo* экспрессия TLR3 увеличивается в моноцитах и гранулоцитах при действии грамотрицательных бактерий. TLR3 образует гомодимеры и распознает вирусную двухцепочечную РНК (дцРНК). В то время как в основном TLR экспрессируются на поверхности клетки, TLR, чувствительные к внутренним ПАМО, таким как дцРНК в случае TLR3, располагаются внутри клеток в лизосомальном компартменте.

Toll-подобные рецепторы 4 (TLR4).

TLR4 локализован в хромосоме 9q32-33 и ген кодирует белок, содержащий 839 аминокислотных остатка, включающих 22 N-концевых участков LRR, рассчитанная молекулярная масса белка составляет 90 кДа. TLR4 в значительной степени идентичен TLR1 и TLR6, гомология аминокислотной последовательности указанных белков составляет 25%.

In vivo мРНК TLR4 экспрессируется в виде одного транскрипта и экспрессируется на высоком уровне в селезенке и лимфоцитах периферической крови. Среди популяций лимфоцитов периферической крови TLR4 экспрессируется в В-клетках, дендритных клетках, моноцитах, макрофагах, гранулоцитах и Т-клетках. TLR4 экспрессируется также в миеломоноцитарных клетках и на самом высоком уровне в моноядерных клетках. *In vitro* экспрессия мРНК и белка регулируется с увеличением активности в клетках ТНР-1 после индуцированной форболмиристатацетатом дифференциации. TLR4 в умеренной степени регулируется с увеличением активности под действием аутокринного ИФ- γ , ИЛ-1 β . Экспрессия мРНК TLR4 в клетках ТНР-1 не изменяется при действии грамотрицательных бактерий и грамположительных бактерий. *Ex vivo* экспрессия TLR3 увеличивается в моноцитах и гранулоцитах при действии грамотрицательных бактерий.

Для образования гомодимера TLR4 необходимо внеклеточное связывание с дополнительным компонентом MD-2. Несмотря на то что комплексы TLR2 способны распознавать ЛПС, TLR4 в основном считается рецептором ЛПС. Связанные с MD-2 гомодимеры TLR4 напрямую не связываются с ЛПС, который сначала должен связаться с растворимым ЛПС-связывающим белком (ЛПБ). Затем ЛПБ связывается с растворимым или связанным с GPI CD 14. Дополнительные компоненты, зависящие от типа клетки и которые требуются для распознавания ЛПС с помощью TLR4, включают CXCR4, GDF-5, CD55, различные белки теплового шока (HSP) и рецепторы комплемента (CR). Комплекс TLR4 также распознает некоторые другие бактериальные ПАМО, включая липотейхоевую кислоту. Кроме того, комплекс TLR4 распознает вирусы, включая респираторный синцинтиальный вирус (РСВ), вирус гепатита С (ВГС)

и мышинный вирус рака молочной железы (MMTV). Комплекс TLR4 может также распознавать эндогенные лиганды, например белки теплового шока (HSP60 и HSP70), фибриноген, домен А фибринонектин, олигосахариды гиалуроновой кислоты, геперансульфат, поверхностно-активный белок А (SP-A) и β -дефензины. TLR4 образует также гетеродимеры с TLR5 с увеличением его активности, и также с TLR1 с ингибированием его активности.

Toll-подобные рецепторы 5 (TLR5).

TLR5 локализован в хромосоме 1q41-42 и ген TLR5 кодирует белок, содержащий 858 аминокислотных остатка, рассчитанная молекулярная масса белка составляет 91 кДа. TLR4 в значительной степени идентичен TLR3, гомология аминокислотных последовательностей указанных белков составляет 26%.

In vivo мРНК TLR5 mRNA экспрессируется в виде одного транскрипта в яичниках, предстательной железе и лейкоцитах периферической крови. TLR5 экспрессируется в нескольких популяциях лейкоцитов периферической крови, максимально высокий уровень экспрессии наблюдается в моноцитах. TLR5 экспрессируется также в базолатеральном участке эпителиальных клеток кишечника и эндотелиальных клетках кишечника в субэпителиальном компартменте. In vitro TLR5 в значительной степени регулируется с увеличением активности после индуцированной форболмиристатацетатом дифференциации в клетках THP-1 под действием аутокринного ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α . Экспрессия мРНК TLR5 увеличивается при действии грамотрицательных бактерий и грамположительных бактерий. Ex vivo экспрессия TLR5 уменьшается в моноцитах и гранулоцитах при действии грамотрицательных бактерий. TLR5 образует гомодимер и гетеродимер с TLR4. Оба комплекса распознают белок флагеллин жгутиковых бактерий. Экспрессия TLR5 человека в клетках СНО ускоряет ответ на флагеллин, мономерный компонент бактериальных жгутиков. Флагеллин активирует эпителиальные клетки легкого и индуцирует продуцирование воспалительных цитокинов. Полиморфизм стоп-кодона в TLR5 связан с чувствительностью к пневмонии, вызванной жгутиковыми бактериями *Legionella pneumophila*.

Toll-подобные рецепторы 6 (TLR6).

TLR6 локализован в хромосоме 4p14 и ген TLR6 кодирует белок, содержащий 796 аминокислотных остатка, включающих 20 N-концевых участков LRR, рассчитанная молекулярная масса белка составляет 91 кДа. TLR6 в значительной степени идентичен TLR1, TLR10 и TLR2, гомология а.к. последовательности указанных белков составляет 68, 46 и 31% соответственно.

In vivo TLR6 экспрессируется в виде одного транскрипта в тимусе, селезенке и легком. Максимальная экспрессия мРНК наблюдается в В-клетках и моноцитах. In vitro экспрессия мРНК TLR6 регулируется с увеличением активности в клетках THP-1 после индуцированной форболмиристатацетатом дифференциации. TLR6 в умеренной степени регулируется с увеличением активности под действием аутокринного ИФ- γ , ИЛ-1 β . Однако экспрессия мРНК TLR6 в клетках THP-1 не изменяется при действии грамотрицательных бактерий и грамположительных бактерий. Ex vivo экспрессия TLR6 регулируется с уменьшением активности в моноцитах и гранулоцитах при действии грамотрицательных бактерий. TLR6 образует гетеродимер с TLR2. Аналогично TLR1, TLR6 придает специфичность или увеличивает чувствительность к ПАМО в отношении TLR2 и принимает участие в передаче сигнала за счет гетеродимеризации.

Рецепторы типа Toll 7 (TLR7).

TLR7 локализован в хромосоме Xp22 и ген TLR7 кодирует белок, содержащий 1049 аминокислотных остатка, включающих 27 N-концевых участков LRR, рассчитанная молекулярная масса белка составляет 121 кДа.

TLR7 в значительной степени идентичен TLR8 и TLR9, гомология а.к. последовательности указанных белков составляет 43 и 36% соответственно.

In vivo мРНК TLR7 экспрессируется в легком, плаценте, селезенке, лимфоузле и небной миндалине. мРНК TLR7 экспрессируется на максимальном уровне в моноцитах, В-клетках и плазматоцитоподобных дендритных клетках. In vitro экспрессия мРНК TLR7 регулируется с увеличением активности в клетках THP-1 после индуцированной форболмиристатацетатом дифференциации. TLR7 в значительной степени регулируется с увеличением активности при действии ИЛ-6 и в несколько меньшей степени при действии аутокринного ИФ- γ . Экспрессия мРНК TLR7 в клетках THP-1 увеличивается при действии грамотрицательных бактерий и грамположительных бактерий. Ex vivo экспрессия TLR6 увеличивается в моноцитах при действии грамположительных и грамотрицательных бактерий и в большей степени в гранулоцитах. TLR7 экспрессируется в эндосоме. Роль TLR7 заключается в выявлении "чужеродной" одноцепочечной РНК в клетке, т.е. TLR7 обеспечивает ответную реакцию на вторжение вируса. TLR7 является в структурном отношении высококонсервативным белком, который распознает обогащенные гуанозином или уридином одноцепочечные РНК (оцРНК) из вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека, вирус везикулярного стоматита и вирус гриппа.

Toll-подобные рецепторы 8 (TLR8).

TLR8 локализован в хромосоме Xp22 и ген TLR8 кодирует белок, содержащий 1041 аминокислотных остатка, включающих 26 N-концевых участков LRR, рассчитанная молекулярная масса белка составляет 120 кДа. TLR8 в значительной степени идентичен TLR7 и TLR9, гомология а.к. последователь-

ности указанных белков составляет 43 и 35% соответственно.

In vivo мРНК TLR8 экспрессируется в легком, плаценте, селезенке, лимфоузле, костном мозге и лимфоцитах периферической крови на максимальном уровне в клетках миелоидной природы, таких как моноциты, гранулоциты и миелоидные дендритные клетки. In vitro экспрессия мРНК TLR8 регулируется с увеличением активности в клетках THP-1 после индуцированной форболмирилатацетатом дифференциации. TLR8 в значительной степени регулируется с увеличением активности при действии аутокринного ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α и в большей степени при действии ИФ- γ . Экспрессия мРНК TLR8 в клетках THP-1 увеличивается при действии грамотрицательных бактерий и грамположительных бактерий. Ex vivo экспрессия TLR8 увеличивается в моноцитах, в то время как экспрессия в гранулоцитах уменьшается при действии грамотрицательных бактерий. TLR8 экспрессируется в эндосоме. Роль TLR8 заключается в выявлении "чужеродной" одноцепочечной РНК в клетке, т.е. TLR8 обеспечивает ответную реакцию на вторжение вируса. TLR8 является в структурном отношении высоко консервативным белком, который распознает обогащенные гуанозином или уридином одноцепочечные РНК (оцРНК) из вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека, вирус везикулярного стоматита и вирус гриппа.

Toll-подобные рецепторы 9 (TLR9).

TLR9 локализован в хромосоме 3p21 и ген TLR9 кодирует белок, содержащий 1032 аминокислотных остатка, включающих 27 N-концевых участков LRR, рассчитанная молекулярная масса белка составляет 116 кДа. TLR9 в значительной степени идентичен TLR8 и TLR9, гомология а.к. последовательности указанных белков составляет 36 и 35% соответственно.

In vivo мРНК TLR9 экспрессируется в селезенке, лимфоузле, костном мозге и лимфоцитах периферической крови. мРНК TLR9 экспрессируется на высоких уровнях в В-клетках и дендритных клетках. In vitro TLR9 в умеренной степени регулируется с увеличением активности при действии аутокринного ИФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α в клетках THP-1 после индуцированной форболмирилатацетатом дифференциации. Экспрессия мРНК TLR9 в клетках THP-1 не изменяется при действии грамотрицательных бактерий и грамположительных бактерий. Ex vivo TLR9 экспрессируется в моноцитах и прежде всего в гранулоцитах с уменьшением активности в ответ на грамотрицательные бактерии. TLR9 образует гомодимер и распознает неметилированные бактериальные ДНК. TLR9 принимает участие в воспалительной ответной реакции на бактериальные ДНК и олигонуклеотиды, содержащие неметилированные последовательности CpG в ДНК. TLR9 расположен внутри клетки, предположительно в лизосоме или эндосоме, где он взаимодействует с ПАМО, включая неметилированные последовательности CpG в ДНК.

TLR9 является рецептором последовательности CpG в ДНК и распознает бактериальные и вирусные CpG в ДНК. Бактериальные и вирусные ДНК содержат неметилированные мотивы CpG, которые придают им иммуностимулирующую активность. У позвоночных частота мотивов CpG значительно снижается, а остатки цитозина в мотиве CpG метилированы в значительной степени, что приводит к полному отсутствию иммуностимулирующей активности. В структурном отношении существует по крайней мере 2 типа CpG в ДНК: CpG в ДНК типа В/К является потенциальным индуктором воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-12 и ФНО- α , CpG в ДНК типа А/Д характеризуется большей способностью к индукции продуцирования ИФ- α из плазматоидных дендритных клеток. TLR9 также принимает участие в патогенезе аутоиммунных нарушений и может играть важную роль в развитии аутоиммунного гипертиреоза Грейвса и продуцировании ревматоидного фактора аутореактивными В-клетками. Аналогичным образом, интернализация рецептором Fc может вызвать опосредованную TLR9 индукцию ИФ- α плазматоидными дендритными клетками за счет образования иммунных комплексов, содержащих IgG и хроматин, принимающих участие в патогенезе системной красной волчанки (СКВ). TLR9 принимает участие в патогенезе нескольких аутоиммунных заболеваний за счет распознавания структуры хроматина.

Toll-подобные рецепторы 10 (TLR10).

TLR10 кодирует белок, содержащий 811 аминокислотных остатков, рассчитанная молекулярная масса белка составляет 95 кДа. TLR10 в значительной степени идентичен TLR1 и TLR6, гомология а.к. последовательности указанных белков составляет 48 и 46% соответственно. In vivo мРНК TLR10 экспрессируется на максимальном уровне в тканях, связанных с иммунной системой, включающих селезенку, лимфоузлы, тимус и небную миндалину. In vitro мРНК TLR10 в значительной степени регулируется с увеличением активности при действии аутокринного ИФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α после индуцированной форболмирилатацетатом дифференциации клеток THP-1. Экспрессия мРНК TLR10 в клетках THP-1 увеличивается при действии грамотрицательных бактерий и грамположительных бактерий. Ex vivo в моноцитах экспрессия TLR10 увеличивается, в то время как экспрессия в гранулоцитах при действии грамотрицательных бактерий снижается.

Toll-подобные рецепторы 11 (TLR11).

TLR11 экспрессируется в эпителиальных клетках желчного пузыря и опосредует резистентность к инфекциям уропатогенных бактерий у мышей.

Как описано выше, TLR2 и TLR4 распознают компоненты стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий соответственно, TLR5 распознает структурный эпитоп бактериального флагеллина,

TLR3, TLR7, TLR8, и TLR9 распознают различные формы микробиологических нуклеиновых кислот.

Домены TIR взаимодействуют с несколькими адапторными молекулами, содержащими домены TIR (MyD88), адапторными белками, содержащими домены TIR (TRAP), адаптерами, индуцирующими ИФ- β содержащими домены TIR (TRIF) и связанной с TRIF адапторной молекулой (TRAM), которая активирует каскад событий, приводящих к индукции факторов транскрипции.

Сигнальные пути TLR.

TLR распределены во всей клетке. TLR1, TLR2, TLR3 и TLR4 экспрессируются на поверхности клетки, в то время как TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 экспрессируются во внутриклеточных компартментах, таких как эндосомы. Для TLR3-, TLR7- или TLR9-опосредованного распознавания их лигандов требуется созревание и процессинг в эндосомах. Когда макрофаги, моноциты, дендритные клетки или неиммунные клетки, которые становятся антиген-презентирующими клетками, поглощают бактерию в процессе фагоцитоза, бактерия разрушается и CpG ДНК высвобождается в фагосомах-лизосомах или эндосомах-лизосомах, где они могут взаимодействовать с TLR9, который пополняется из эндоплазматического ретикулума при неспецифичном захвате CpG ДНК. Более того, когда вирус проникает в клетки при опосредованном рецепторами эндоцитозе, содержимое вирусов проникает в цитоплазму при слиянии мембраны вируса с мембраной эндосомы. В результате такого слияния активируется действие лигандов TLR, таких как dcPНК, ocPНК и CpG ДНК, на TLR9 в фагосомальном/лизосомальном или эндосомальном/лизосомальном компартментах.

В сигнальных путях, расположенных после домена TIR, адаптор, содержащий домен TIR, MyD88, играет важную роль в индукции воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-12 во всех путях TLR. Несмотря на то что адапторные молекулы, содержащие домен TIR (MyD88), являются общими для всех TLR, индивидуальные сигнальные пути TLR расходятся и активация специфичных TLR приводит к незначительно отличающимся профилям экспрессии генов. Только в качестве примера активация сигнальных путей TLR3 и TLR4 приводит к индукции интерферонов типа I (ИФ), в то время при активации путей, опосредованных TLR2 и TLR5, индукции ИФ не происходит. Однако активация сигнальных путей TLR7, TLR8 и TLR9 также приводит к индукции ИФ типа I, хотя этот процесс и происходит по механизмам, отличающимся от индукции, опосредованной TLR3/4.

При участии TLR происходит индукция каскада передачи сигналов, а затем активация NF κ B (MyD88) за счет опосредованной белком-адаптером первичной дифференциации миелоидных клеток (ген 88, первичный ответ) и накопления связанной с рецептором ИЛ-1 киназы (IRAK). Зависимый от MyD88 путь аналогичен передаче сигнала рецепторов ИЛ-1, и считается, что MyD88 при связывании C-концевого домена TIR и N-концевого мертвого домена связывается с доменом TIR в составе TLR. После стимуляции MyD88 направляет IRAK-4 обратно к TLR при взаимодействии с мертвыми доменами обеих молекул и ускоряет опосредованное IRAK-4 фосфорилирование IRAK-1. Фосфорилирование IRAK-1 затем приводит к накоплению связанного с рецептором ФНО фактора 6 (TRAF6), что приводит к активации двух различных сигнальных путей. Один путь приводит к активации факторов транскрипции AP-1 за счет активации киназ MAP. Другой путь активирует комплекс TAK1/TAB, что приводит к увеличению активности комплекса киназ ИкВ (IKK). После активации комплекс ИКК индуцирует фосфорилирование и последующую деградацию ингибитора NF κ B ИкВ, что приводит к ядерной транслокации фактора транскрипции NF κ B и инициации генов транскрипции, промоторы которых содержат участки связывания NF κ B, такие как цитокины. Путь, зависимый от MyD88, играет важную роль в продуцировании воспалительных цитокинов для всех TLR.

Стимуляция клеток, экспрессирующих TLR8, таких как моноядерные клетки периферической крови (МКПК), приводит к продуцированию на высоких уровнях ИЛ-12, ИФ- γ , ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6 и других воспалительных цитокинов. Аналогичным образом, стимуляция клеток, экспрессирующих TLR7, таких как плазмацитоидные дендритные клетки, приводит к продуцированию на высоких уровнях ИФ- α и на низких уровнях воспалительных цитокинов. Таким образом, при активации дендритных клеток и других антиген-презентирующих клеток участие TLR7, TLR8 или TLR9 и продуцирование цитокинов может активировать различные механизмы врожденного и приобретенного иммунных ответов, приводящих к разрушению патогенов, инфицированных клеток или раковых клеток.

Соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве модуляторов активности Toll-подобных рецепторов и для лечения множества заболеваний и/или нарушений, связанных с такими рецепторами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, являются модуляторами активности TLR7 и используются для лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с TLR7. В других вариантах осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, являются агонистами активности TLR7 и используются для лечения заболеваний и/или на-

рушений, связанных с TLR7. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, являются модуляторами активности TLR8 и используются для лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с TLR8. В других вариантах осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, являются агонистами активности TLR8 и используются для лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с TLR8.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения респираторных заболеваний и/или нарушений, включающих, но не ограничиваясь только ими, астму, бронхиальную астму, аллергическую астму, врожденную астму, приобретенную астму, астму, вызванную нагрузками, астму, вызванную лекарственными средствами (включая вызванную аспирином и нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами), и астму, вызванную пылью, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), бронхиты, включая инфекционный и эозинофильный бронхиты, эмфизему, бронхоэктазию, муковисцидоз, саркоидоз, легкое фермера и связанные с ним заболевания, гиперчувствительный пневмонит, фиброз легкого, включая криптогенные фиброзирующие альвеолиты, идиопатические интерстициальные пневмонии, фиброз, вызванный лечением новообразований и хронической инфекцией, включая туберкулез и аспергиллез и другие грибковые инфекции, осложнения, вызванные трансплантацией легкого, сосудистые и тромботические нарушения в сосудистой сети легкого, легочную гипертензию, противокашлевую активность, включающую лечение хронического кашля, связанного с воспалительным и секреторным состоянием дыхательных путей, ятрогенного кашля, острый и хронический риниты, включая медикаментозный ринит и вазомоторный ринит, круглогодичный и сезонный аллергические риниты, включая сенную лихорадку, полиппоз носа, острые вирусные инфекции, включая обычную простуду, и инфицирование респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, коронавирусом (включая тяжёлый острый респираторный синдром) и аденовирусом.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения кожных заболеваний, включающих, но не ограничиваясь только ими, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит или другие экзематозные дерматозы, гиперчувствительные реакции замедленного типа, фито- и фотодерматиты, себорейный дерматит, герпетический дерматит, красный плоский лишай, склеротический атрофический склероз, гангренозную пиодермию, саркоидоз кожи, базально-клеточную карциному, старческий кератоз, дисконидную красную волчанку, обыкновенную пузырчатку, пемфигоид, врожденный буллезный эпидермолиз, крапивницу, болезнь Квинке, васкулит, токсическую эритему, кожную эмфизему, очаговое облысение, облысение мужского типа, синдром Свита, синдром Вебера-Кристиана, полиморфную эритему, инфекционный и неинфекционный целлюлит, панникулит, лимфому кожи, рак кожи не-меланомного типа и другие диспластические очаги, нарушения, вызванные лекарственными средствами, включая стойкую лекарственную эритему.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения глазных заболеваний и/или нарушений, включающих, но не ограничиваясь только ими, блефарит, конъюнктивит, включая круглогодичный и сезонный аллергический конъюнктивит, ирит, передний и задний увеиты, хориоидит, аутоиммунные, дегенеративные или воспалительные нарушения сетчатки, офтальмию, включая симпатическую офтальмию, саркоидоз, инфекции, включая вирусные, грибковые и бактериальные.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения заболеваний и/или нарушений мочеполовой системы, включающих, но не ограничиваясь только ими, нефрит, включая интерстициальный нефрит и гломерулонефрит, нефротический синдром, цистит, включая острый и хронический циститы, и хроническую язву мочевого пузыря (язву Ханнера), острый и хронический уретриты, простатит, эпидидимит, оофорит и сальпингит, вульвовагинит, болезнь Пейрони, эректильную дисфункцию (мужскую и женскую).

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения отторжения аллотрансплантата, включающего, но не ограничиваясь только ими, острое и хроническое отторжение, после, например, трансплантации почки, сердца, печени, легкого, костного мозга, кожи или роговицы, или вызванное переливанием крови, или хроническое заболевание "трансплантат против хозяина".

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольва-

ты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения других аутоиммунных и аллергических заболеваний и/или нарушений, включающих, но не ограничиваясь только ими, ревматоидный артрит, синдром раздраженного кишечника, системную красную волчанку, рассеянный склероз, тиреоз Хашимото, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Грейвса, болезнь Эддисона, сахарный диабет, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, эозинофильный фасциит, синдром гиперпродукции IgE, противифосфолипидный синдром и синдром Сазари.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения раковых заболеваний, включающих, но не ограничиваясь только ими, опухоли предстательной железы, молочной железы, легкого, яичника, поджелудочной железы, кишечника и ободочной кишки, желудка и кожи, и злокачественные образования, влияющие на костный мозг (включая лейкозы) и лимфопролиферативные системы, такие как лимфома Ходжкина и не-Ходжкина, включая профилактику и лечение метастазирования и рецидивов опухоли и паранеопластических синдромов. В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве модуляторов активности Toll-подобных рецепторов и для лечения неоплазий, включающих, но не ограничиваясь только ими, базально-клеточную карциному, плоскоклеточный рак, старческий кератоз, меланому, карциномы, саркомы, лейкозы, почечно-клеточную карциному, саркому Капоши, миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и множественную миелому.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения инфекционных заболеваний, включающих, но не ограничиваясь только ими, вирусные заболевания, такие как остроконечные кондиломы, обычные кондиломы, подошвенные бородавки, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус денге, вирус простого герпеса (например, ВПГ-I, ВПГ-II, ЦМВ или ВВО), вирус контагиозного моллюска, вирус осповакцины, вирус оспы, лентивирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус ветряной оспы (ВВО), риновирус, энтеровирус, аденовирус, коронавирус (например, ОРВИ), вирус гриппа, вирус парагриппа, вирус эпидемического паротита, вирус кори, паповавирус, гепаднавирус, флавивирус, ретровирус, аренавирус (например, хронический лимфоцитарный менингит, вирус Хунина, вирус Мачупо, вирус Гуанарито и лихорадка Ласса) и филовирус (например, вирус Эбола или вирус Марбург).

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения бактериальных, грибковых и простейших инфекций, включающих, но не ограничиваясь только ими, туберкулез и инфекцию *Micobacterium avium*, проказу, пневмоцистную пневмонию, криптоспоридиоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, трипаносомную инфекцию, лейшманиоз, инфекции, вызванные бактериями *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Chlamydia*, и грибковые инфекции, такие как кандидоз, аспергиллез, гистоплазмоз, криптококковый менингит.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства и изомеры используются в качестве иммунопотенцирующих средств. В других вариантах соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включены в состав иммуногенных композиций или используются в комбинации с иммуногенными композициями. В некоторых вариантах иммуногенные композиции можно использовать в качестве вакцин и соединение присутствует в количестве, достаточном для увеличения ответной иммунной реакции на вакцину или на антиген, смешанный с соединением. Вакцина включает по крайней мере один антиген, который может являться бактериальным антигеном или антигеном, связанным с раком, или вирусным антигеном. В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства, изомеры и фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, включены в состав терапевтических вакцин или используются в комбинации с терапевтическими вакцинами. В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства, изомеры и фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, включены в состав профилактических вакцин или используются в комбинации с профилактическими вакцинами. В других вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства, изомеры и фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, включены в состав терапевтических вирусных вакцин или используются в комбинации с терапевтическими вирусными вакцинами. В других вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, N-оксиды, пролекарства, изомеры и фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, включены в состав раковых вакцин или используются в комбинации с раковыми вакцинами.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I-A) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, описанные в данном контексте, можно использовать для лечения повреждений кожи или постаревшей кожи, таких как рубцы и морщины.

Способы введения и фармацевтические композиции

При лечении соединениями формулы (I-A) или их фармацевтически приемлемыми солями, сольватами, N-оксидами, пролекарствами и изомерами, описанными в данном контексте, указанные соединения вводят в терапевтически эффективных количествах в отдельности или в виде компонента фармацевтической композиции. Соответственно в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, которые включают по крайней мере одно соединение формулы (I-A), как описано в данном контексте, его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов. Кроме того, указанные соединения и композиции вводят в отдельности или в комбинации с одним или более дополнительных терапевтических агентов. Способ введения указанных соединений и композиций включает, но не ограничиваясь только ими, пероральное введение, ректальное введение, парентеральное, внутривенное введение, интравитреальное введение, внутримышечное введение, ингаляционное, внутриназальное введение, местное введение, введение в глаза или уши.

Терапевтически эффективное количество изменяется в зависимости от типа заболевания, степени тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности вводимого соединения, способа введения и требуемого результата лечения. В некоторых вариантах удовлетворительные результаты достигаются при введении системным способом соединения формулы (I-A) в суточной дозе приблизительно от 0,03 до 2,5 мг/кг массы тела. В других вариантах суточная доза соединения формулы (I-A), вводимого ингаляционным способом, составляет от 0,05 до 100 мкг/кг массы тела. В других вариантах суточная доза соединения формулы (I-A), вводимого пероральным способом, составляет от 0,01 до 100 мкг/кг массы тела. Указанная суточная доза для крупных млекопитающих, например человека, составляет приблизительно от 0,5 до 100 мг соединения формулы (I-A), вводимого стандартным способом, например, в разделенных дозах до 4 раз в сутки или в форме с контролируемым высвобождением. В некоторых вариантах лекарственные формы для перорального введения включают приблизительно от 1 до 50 мг соединения формулы (I-A).

Другие объекты настоящего изобретения включают способы получения фармацевтической композиции, включающей по крайней мере одно соединение формулы (I-A), как описано в данном контексте, или его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты. В некоторых вариантах указанные способы включают смешивание соединения формулы (I-A), как описано в настоящем контексте, и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов с одним или более фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом. В других вариантах фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I-A) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в комбинации по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом получают при смешивании, грануляции и/или нанесении покрытия. В еще одном варианте указанные композиции необязательно содержат эксципиенты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты или эмульгирующие агенты, агенты, ускоряющие растворение, соли для регулирования осмотического давления и/или буферные вещества. В других вариантах указанные композиции стерилизуют.

Пероральные лекарственные формы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), вводят перорально в виде дискретных лекарственных форм, при этом указанные лекарственные формы включают, но не ограничиваясь только ими, капсулы, желатиновые капсулы, минитаблетки, таблетки, жевательные таблетки, порошки, гранулы, сиропы, ароматизированные сиропы, растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях, пищевые пены или пасты и жидкие эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле.

Капсулы, желатиновые капсулы, минитаблетки, таблетки, жевательные таблетки, порошки или гранулы, применяемые для перорального введения по крайней мере одного соединения формулы (I-A), получают при смешивании по крайней мере одного соединения формулы (I-A) (активный ингредиент) по крайней мере с одним эксципиентом по стандартным методикам переработки фармацевтических препаратов. Примеры эксципиентов, применяемых в пероральных лекарственных формах, включают, но не ограничиваясь только ими, связующие агенты, наполнители, дезинтегрирующие агенты, смазывающие вещества, абсорбенты, красители, ароматизаторы, консерванты и подсластители.

Примеры указанных связующих агентов включают, но не ограничиваясь только ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмальную пасту, предварительно желатинизированный крахмал или другие крахмалы, сахара, желатин, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, трагакантовая камедь, гуаровая камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза), силикат магния-алюминия, поливинилпирролидон и их комби-

нации.

Примеры указанных наполнителей включают, но не ограничиваясь только ими, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. В некоторых вариантах связующий агент или наполнитель в составе фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, присутствует в количестве приблизительно от 50 до приблизительно 99 мас.% в расчете на массу фармацевтической композиции или лекарственной формы.

Примеры указанных дезинтегрирующих агентов включают, но не ограничиваясь только ими, агар-агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, карбонат кальция, карбонат натрия, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, полакрилин калия, натриевую соль гликолята крахмала, картофельный или кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди и их комбинации. В некоторых вариантах количество дезинтегрирующего агента, применяемого в фармацевтических композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, составляет приблизительно от 0,5 до приблизительно 15 мас.% дезинтегрирующего агента, а в других вариантах это количество составляет приблизительно от 1 до приблизительно 5 мас.% дезинтегрирующего агента.

Примеры указанных смазывающих веществ включают, но не ограничиваясь только ими, стеарат натрия, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновую кислоту, минеральное масло, маловязкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, олеат натрия, этилолеат, этиллаурат, агар, диоксид кремния, силилированный силикагель (продукт AEROSIL 200 фирмы W.R. Grace Co., Baltimore, Md.), коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния (фирмы Degussa Co., Plano, Tex.), продукт CAB-O-SIL (апирогенный диоксид кремния фирмы Cabot Co., Boston, Mass.) и их комбинации. В некоторых вариантах количество смазывающих веществ, применяемых в фармацевтических композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, составляет менее 1 мас.% в расчете на массу фармацевтической композиции или лекарственной формы.

Примеры указанных разбавителей включают, но не ограничиваясь только ими, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, глицин или их комбинации.

В некоторых вариантах таблетки и капсулы получают при равномерном смешивании по крайней мере одного соединения формулы (I-A) (активные ингредиенты) с жидкими носителями, тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими компонентами при необходимости с последующей переработкой продукта в требуемую форму. В других вариантах таблетки получают прессованием. В еще одном варианте таблетки получают формованием.

В некоторых вариантах по крайней мере одно соединение формулы (I-A) вводят пероральным способом в виде лекарственной формы с контролируемым высвобождением. Такие лекарственные формы используют для обеспечения медленного или контролируемого высвобождения одного или более соединений формулы (I-A). Контролируемое высвобождение обеспечивают, например, при использовании гидроксипропилметилцеллюлозы или других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинаций. В некоторых вариантах лекарственные формы с контролируемым высвобождением используют для пролонгирования активности соединения формулы (I-A), снижения частоты введения доз и повышения согласия пациента с курсом лечения.

Введение соединений формулы (I-A) в виде пероральных жидкостей, таких как раствор, сиропы и эликсиры, осуществляют в виде стандартных лекарственных форм, которые содержат определенное количество раствора, сиропа или эликсира, включающего предварительно определенное количество соединения формулы (I-A). Сиропа получают при растворении соединения в пригодном ароматизированном водном растворе, а эликсиры получают с использованием нетоксичных спиртовых носителей. Суспензии получают при диспергировании соединения в нетоксичном носителе. Примеры эксципиентов, применяемых в качестве жидкостей для перорального введения, включают, но не ограничиваясь только ими, солибутилизирующие агенты, эмульгаторы, ароматизаторы, консерванты и красители. Примеры солибутилизирующих агентов и эмульгаторов включают, но не ограничиваясь только ими, воду, гликоли, масла, спирты, этоксилированные изостеариловые спирты и простые эфиры полиоксиэтилена и сорбита. Примеры консервантов включают, но не ограничиваясь только ими, бензоат натрия. Примеры ароматизаторов включают, но не ограничиваясь только ими, масло перечной мяты или природные подсластители или сахарин либо другие искусственные подсластители.

Лекарственные формы для парентерального введения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), вводят парентерально различными способами, включающими, но не ограничиваясь только ими, подкожный, внутривенный (включая струйное введение), внутримышечный и внутриаартериальный способы.

Указанные парентеральные лекарственные формы вводят в форме стерильных или стерилизуемых растворов, суспензий для инъекций, сухих и/или лиофилизированных продуктов, готовых для растворения или суспендирования в фармацевтически приемлемом носителе для инъекции (ресуспендируемые порошки) и эмульсии. Носители, применяемые для получения указанных лекарственных форм, включают, но не ограничиваясь только ими, воду для инъекций (фармакопея США), водные носители, такие как, не ограничиваясь только ими, раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций и раствор Рингера для инъекций, содержащий лактат, смешиваемые с водой носители, такие как, но не ограничиваясь только ими, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль, и неводные носители, такие как, но не ограничиваясь только ими, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмириститат и бензилбензоат.

Лекарственные формы для введения чрескожным способом.

В некоторых вариантах фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), вводят чрескожным способом. Такие лекарственные формы для введения чрескожным способом включают пластыри резервуарного или матричного типа, которые прикрепляют на кожу и носят в течение определенного периода времени для обеспечения проникновения требуемого количества соединения формулы (I-A). Например, указанные чрескожные устройства включают повязку с защитным слоем, резервуар, содержащий соединение необязательно в комбинации с носителями, необязательно слой, обеспечивающий скорость доставки соединения на кожу пациента с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение длительного периода времени, и устройство для закрепления повязки на коже. В других вариантах используют матричные чрескожные составы.

Составы для доставки чрескожным способом соединения формулы (I-A) включают эффективное количество соединения формулы (I-A), носитель и необязательно разбавитель. Носители включают, но не ограничиваясь только ими, абсорбируемые фармацевтически приемлемые растворители для ускорения проницаемости через кожу пациента, такие как вода, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропилмириститат, изопропилпальмитат, минеральное масло и их комбинации.

В некоторых вариантах указанные системы доставки чрескожным способом включают агенты, повышающие проницаемость, для ускорения доставки одного или более соединений формулы (I-A) в ткань. Указанные ускорители проницаемости включают, но не ограничиваясь только ими, ацетон, различные спирты, такие как этанол, олеиловый спирт и тетрагидрофурфуриловый спирт, алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид, диметилацетамид, диметилформамид, полиэтиленгликоль, пирролидоны, такие как поливинилпирролидон, продукт Kollidon (повидон, поливидон), мочевины и различные водорастворимые или нерастворимые сложные эфиры сахаров, такие как Твин 80 (полисорбат 80) и Спан 60 (моностарилат сорбита).

В других вариантах для улучшения доставки одного или более соединений формулы (I-A) контролируют pH указанных чрескожных фармацевтических композиций или лекарственной формы или ткани, в которую необходимо доставить фармацевтическую композицию или лекарственную форму. В еще одном варианте для улучшения доставки контролируют полярность растворителя-носителя, его ионную силу или тоничность. В других вариантах для улучшения доставки рекомендуется добавлять соединения, такие как стеараты, для изменения гидрофильности или липофильности одного или более соединений формулы (I-A). В еще одном варианте указанные стеараты служат в качестве липидного носителя для состава, в качестве эмульгирующего агента или ПАВ, а также в качестве агента, ускоряющего доставку или улучшающего проницаемость. В еще одном варианте для модификации свойств конечной композиции используют различные соли, гидраты или сольваты соединений формулы (I-A).

Лекарственные формы для местного применения.

В некоторых вариантах по крайней мере одно соединение формулы (I-A) вводят нанесением фармацевтической композиции, содержащей по крайней мере одно соединение формулы (I-A), местным способом в виде лосьонов, гелей, мазей, растворов, эмульсий, суспензий или кремов. Пригодными составами для местного нанесения на кожу являются водные растворы, мази, кремы или гели, в то время составами для введения в глаза являются водные растворы. Указанные составы необязательно содержат солубилизаторы, растворители, агенты для повышения тоничности, буферные вещества и консерванты.

Указанные составы для местного применения включают по крайней мере один носитель и необязательно по крайней мере один разбавитель. Указанные носители и разбавители включают, но не ограничиваясь только ими, воду, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропилмириститат, изопропилпальмитат, минеральное масло и их комбинации.

В некоторых вариантах указанные системы доставки местным способом включают усилители проницаемости для ускорения доставки одного или более соединений формулы (I-A) в ткань. Указанные усилители проницаемости включают, но не ограничиваясь только ими, ацетон, различные спирты, такие как этанол, олеиловый спирт и тетрагидрофурфуриловый спирт, алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид, диметилацетамид, диметилформамид, полиэтиленгликоль, пирролидоны, такие как поливинилпирролидон, продукт Kollidon (повидон, поливидон), мочевины и различные водорастворимые или нерастворимые сложные эфиры сахаров, такие как Твин 80 (полисорбат 80) и Спан 60 (моностеарат сор-

бита).

В некоторых вариантах фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), вводят ингаляцией. Лекарственными формами для введения ингаляцией являются аэрозоли или сухие порошки. Аэрозольные составы для ингаляции включают раствор или мелкодисперсную суспензию по крайней мере одного соединения формулы (I-A) в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе. Кроме того, указанные фармацевтические композиции необязательно включают порошкообразную основу, такую как лактоза, глюкоза, трегалоза, маннит или крахмал, и необязательно модификатор свойств, такой как L-лейцин или другая аминокислота, и/или соли металлов стеариновой кислоты, такие как стеарат магния или кальция.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I-A) вводят непосредственно в легкое ингаляцией с использованием ингалятора, отмеряющего дозу, в котором используются емкости, содержащие низкокипящий пропеллент, например дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода и другие пригодные газы, или устройство для ингаляции сухих порошков, в котором используется поток газа, образующего внутри контейнера аэрозоль сухого порошка, который затем вдыхает пациент. В других вариантах желатиновые капсулы и картриджи для применения в ингаляторе или порошковдувателе содержат порошкообразную смесь соединения формулы (I-A) и порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал. В некоторых вариантах соединения формулы (I-A) доставляют в легкое с использованием устройства для распыления жидкостей, содержащего чрезвычайно маленькие отверстия для образования аэрозоля из жидких капель состава, которые можно напрямую доставлять в легкое ингаляцией. В других вариантах соединения формулы (I-A) доставляют в легкое с использованием распылителя, в котором образуются аэрозоли жидких лекарственных составов под действием ультразвука, при этом образуются мелкие частицы, которые можно легко вдохнуть. В еще одном варианте соединения формулы (I-A) доставляют в легкое с использованием электродинамического аэрозольного устройства, в котором образуются аэрозоли жидких лекарственных растворов или суспензий под действием электроэнергии.

В некоторых вариантах фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, как описано в данном контексте, содержат также один или более ускорителей абсорбции. В других вариантах указанные ускорители абсорбции включают, но не ограничиваясь только ими, гликохолат натрия, каприлат натрия, N-лаурил-β-D-мальтопиранозид, ЭДТУ и смешанные мицеллы.

В некоторых вариантах фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), вводят назальным способом. Лекарственные формы для введения назальным способом включают аэрозоли, растворы, капли, гели или сухие порошки.

В некоторых вариантах фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), вводят ректальным способом в форме суппозитория, клизм, мазей, кремов, ректальных пен или ректальных гелей. В других вариантах указанные суппозитории получают из эмульсий или суспензий жиров, кокосового масла или других глицеридов.

В некоторых вариантах фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), вводят в глаза в виде глазных капель. Указанными составами являются водные растворы, которые необязательно содержат солубилизаторы, стабилизаторы, агенты, увеличивающие тоничность, буферные вещества и консерванты.

В некоторых вариантах фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), вводят в уши в виде ушных капель. Указанными составами являются водные растворы, которые необязательно содержат солубилизаторы, стабилизаторы, агенты, увеличивающие тоничность, буферные вещества и консерванты.

В других вариантах фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), получают в форме замедленного действия. Указанные составы пролонгированного действия вводят при имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекцией. В некоторых вариантах указанные составы включают полимерные или гидрофобные материалы (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменные смолы либо плохо растворимые производные, например плохо растворимую соль.

В настоящем изобретении предлагаются соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A) и/или их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, предназначенные для модуляции активности рецепторов TLR, и, таким образом, используются для профилактики или лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR. В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, фармацевтические композиции являются агонистами TLR7 и, таким образом, используются для профилактики или лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7. В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, фармацевтические композиции являются агонистами TLR8 и, таким образом, используются для профилактики или лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR8.

В настоящем изобретении предлагаются способы лечения субъекта, страдающего от заболевания и/или нарушения, связанного с активностью TLR, причем указанные способы включают введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемых солей и сольватов в отдельности или в виде компонента фармацевтической композиции, как описано в данном контексте.

В настоящем изобретении предлагается применение соединения формулы (I-A), его фармацевтически приемлемых солей и сольватов для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR. В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли и сольваты используются для получения лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7. В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), их фармацевтически приемлемые соли и сольваты используют для получения лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR8.

В другом варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для перорального введения при лечении вирусных заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7 или TLR8.

В одном варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для перорального введения при лечении инфекционных заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7 или TLR8.

В еще одном варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для перорального введения при лечении бактериальных заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7 или TLR8.

В другом варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для перорального введения при лечении грибковых заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7 или TLR8.

В одном варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для перорального введения при лечении раковых заболеваний, связанных с активностью TLR7 или TLR8.

В еще одном варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для внутривенного введения при лечении раковых заболеваний, связанных с активностью TLR7 или TLR8.

В другом варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для перорального введения при лечении заболеваний и/или нарушений, вызванных отторжением аллотрансплантата и связанных с активностью TLR7 или TLR8.

В одном варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для перорального введения при лечении мочеполовых заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7 или TLR8.

В другом варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для введения в виде глазных капель при лечении глазных заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7 или TLR8.

В одном варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для местного введения при лечении кожных заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7 или TLR8.

В еще одном варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для местного введения при лечении старческого кератоза. В другом варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для местного введения в виде крема для лечения старческого кератоза.

В одном варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для местного введения при лечении базально-клеточной карциномы. В другом варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для местного введения в виде крема для лечения базально-клеточной карциномы.

В еще одном варианте фармацевтические композиции, включающие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), можно использовать для введения в виде ингаляции при лечении респираторных заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7 или TLR8. В некоторых вариантах респираторным заболеванием является аллергическая астма.

Комбинированное лечение.

В некоторых вариантах соединение формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват либо фармацевтическую композицию, содержащую по крайней мере одно соединение формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, вводят в отдельности (в отсутствие дополнительного лекарственного средства) для лечения одного или более заболеваний или нарушений, связанных с активностью TLR, как описано в данном контексте.

В других вариантах соединение формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват либо фармацевтическую композицию, содержащую по крайней мере одно соединение формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, вводят в комбинации с одним или более дополнительным лекарственным средством для лечения одного или более заболеваний или нарушений, связанных с активностью TLR, как описано в данном контексте.

В некоторых вариантах соединение формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват либо фармацевтическую композицию, содержащую по крайней мере одно соединение формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, перерабатывают в комбинации с одним или более дополнительным лекарственным средством и вводят для лечения одного или более заболеваний или нарушений, связанных с активностью TLR, как описано в данном контексте.

В одном варианте соединения формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват либо фармацевтическую композицию, содержащую по крайней мере одно соединение формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, вводят последовательно с одним или более дополнительным лекарственным средством для лечения одного или более заболеваний или нарушений, связанных с активностью TLR, как описано в данном контексте.

В некоторых вариантах способы комбинированного лечения по настоящему изобретению включают введение соединения формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата либо фармацевтической композиции, содержащей по крайней мере одно соединение формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, перед введением одного или более дополнительных лекарственных средств для лечения одного или более заболеваний или нарушений, связанных с активностью TLR, как описано в данном контексте.

В других вариантах способы комбинированного лечения по настоящему изобретению включают введение соединения формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата либо фармацевтической композиции, содержащей по крайней мере одно соединение формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, после введения одного или более дополнительных лекарственных средств для лечения одного или более заболеваний или нарушений, связанных с активностью TLR, как описано в данном контексте.

В некоторых вариантах способы комбинированного лечения по настоящему изобретению включают введение соединения формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата либо фармацевтической композиции, содержащей по крайней мере одно соединение формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, одновременно с одним или более дополнительным лекарственным средством для лечения одного или более заболеваний или нарушений, связанных с активностью TLR, как описано в данном контексте.

В других вариантах способы комбинированного лечения по настоящему изобретению включают введение соединения формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата либо фармацевтической композиции, содержащей по крайней мере одно соединение формулы (I-A)-(XVI), как описано в данном контексте, в комбинации с одним или более дополнительным лекарственным средством для лечения одного или более заболеваний или нарушений, связанных с активностью TLR, как описано в данном контексте.

В некоторых вариантах комбинированного лечения, описанных в настоящем контексте, соединения формулы (I-A) или их фармацевтически приемлемые соли либо сольваты являются модуляторами активности TLR. В одном варианте комбинированного лечения, описанном в настоящем контексте, соединения формулы (I-A) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты являются агонистами TLR7. В других вариантах комбинированного лечения, описанных в настоящем контексте, соединения формулы (I-A) или их фармацевтически приемлемые соли либо сольваты являются агонистами TLR8.

В некоторых вариантах комбинированного лечения, описанных в настоящем контексте, соединения формулы (I-A) или их фармацевтически приемлемые соли либо сольваты и дополнительное лекарственное средство(а) оказывают аддитивный эффект. В других вариантах комбинированного лечения, описанных в настоящем контексте, соединения формулы (I-A) или их фармацевтически приемлемые соли либо сольваты и дополнительное лекарственное средство(а) оказывают синергетический эффект.

В некоторых вариантах соединения формулы (I-A), его фармацевтически приемлемую соль и сольват или фармацевтическую композицию, содержащую по крайней мере одно соединение формулы (I-A), вводят пациенту, который ранее не проходил (или в настоящее время не проходит) курс лечения другим лекарственным средством.

Дополнительные лекарственные средства, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом включают, но не ограничиваясь только ими, антибиотики или антибактериальные средства, противорвотные средства, противогрибковые агенты, противовоспалительные агенты, противовирусные агенты, иммуномодуляторы, цитокины, антидепрессанты, гормоны, алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, антимитотические агенты, ингибиторы топоизомеразы, цитостатические агенты, противопаразитарные агенты, ангиангиогенные агенты, ингибиторы факторов роста, в качестве ингибиторов репликации вирусов, ингибиторы вирусных ферментов, противораковые

агенты, α -интерфероны, β -интерфероны, рибаривин, гормоны, цитокины и другие модуляторы Toll-подобных рецепторов.

Антибиотики или антибактериальные агенты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом включают, но не ограничиваясь только ими, гидрохлорид вагланцикловира, метронидазол, β -лактамы, макролиды (такие как, например, азитромицин, тобрамицин (продукт ТОБИ™)), цефалоспорины (такие как, например, цефаклор, цефадроксил, цефалексин, цефрадин, цефамандол, цефатризин, цефазедон, цефиксим, цефозопран, цефпримизол, цефуроксим, цефпирамид, цефпрозил, цефпиром, продукты KEFLEX™, VELOSEF™, CEFTIN™, CEZIL™, CECLOR™, SUPRAX™ и DURICEF™), кларитромицин (такие как, например, кларитромицин и продукт ВІАХІН™), эритромицин (такие как, например, эритромицин и продукт ЕМУСІН™), ципрофлоксацин, продукт СІПРО™, норфлоксацин (такие как, например, продукт NОRОХІН™), аминогликозидные антибиотики (такие как, например, апрамицин, арбекацин, бамбермицины, бутирозин, дибекацин, неомицин, ундециленат, нетилмицин, паромомицин, рибостамицин, сизомицин и спектиномицин), амфеникольные антибиотики (такие как, например, азидамфеникол, хлорамфеникол, флорфеникол и тиамфеникол), анзамициновые антибиотики (такие как, например, рифамид и рифампин), карацефемы (такие как, например, лоракарбеф), карбапенемы (такие как, например, биापенем и инипипенем), цефамицины (такие как, например, цефбуперазон, цефметазол и цефминокс), монобактамы (такие как, например, азтреонам, карумонам и тигемонам), оксацефемы (такие как, например, фломоксеф и моксалактам), пенициллины (такие как, например, амдиноциллин, амдиноциллин пивоксил, амоксициллин, бакампициллин, бензилпенициллиновая кислота, натриевая соль бензилпенициллина, эпициллин, фенбенициллин, флоксациллин, пенамциллин, гидройодид пенетамата, о-бенетамин пенициллина, пенициллин 0, пенициллин V, бензатин пенициллина V, гидрабамин пенициллина V, пенимепициклин, калиевая соль фенцихициллина, продукты V-CILLIN K™ и PEN VEE K™), линкозамиды (такие как, например, клиндамицин и линкомицин), амфомицин, бацитрацин, капреомицин, колистин, эндурацидин, энвиомицин, тетрациклины (такие как, например, апициклин, хлортетрациклин, кломоциклин и демеклоциклин), 2,4-диаминопиримидины (такие как, например, бродимоприм), нитрофураны (такие как, например, фуралатдон и хлорид фуразолия), хинолоны и их аналоги (такие как, например, фторхинолон, офлоксацин, циноксацин, клинафлоксацин, флумеквин, грепаглоксацин и продукт FLOXIN™), сульфонамиды (такие как, например, ацетилсульфаметоксипиразин, бензилсульфамид, ноприлсульфамид, фталилсульфацетамид, сульфакризоидин и сульфацитин), сульфоны (такие как, например, диатилмосульфен, глюкосульфен натрия и соласульфен), циклосерин, мупироцин, туберин и их комбинации.

Противорвотные агенты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, метоклопромид, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамид, ондансетрон, гранисетрон, гидроксизин, моноэтаноламин ацетиллейцина, ализаприд, азасетрон, бензхинамид, биэтанутин, бромоприд, буклизин, клебоприд, циклизин, дименгидринат, дифенидол, доласетрон, меклизин, металлалат, метопимазин, набилон, оксиперндил, пипамазин, скополамин, сульпирид, тетрагидроканнабинол, тизетилпиразин, тиопроперазин, тропизетрон и их комбинации.

Противогрибковые агенты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, амфотерицин В, итраконазол, кетоконазол, флуконазол, фосфлуконазол, интракал, флуцитозин, миконазол, бутоназол, итраконазол, клотримазол, нистатин, терконазол, тиоконазол, вориконазол, циклопирокс, эконазол, галопрогрин, нафтифин, тербинафин, ундециленат и гризеофулвин.

Противовоспалительные агенты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, такие как салициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, метилсалицилат, дифлунизал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетаминофен, индометацин, сулиндак, этодолак, мефенамовая кислота, меклофенамат натрия, толметин, кеторолак, диклофенак, ибупрофен, напроксен, напроксен натрия, фенпрофен, кетопрофен, флурбинпрофен, оксипрозин, пироксикам, мелоксикам, ампиросикам, дроксикам, пивоксикам, теноксикам, набуметом, фенилбутазон, оксифенбутазон, анитипирин, аминопирин, апазон и нимесулид, антагонисты лейкотрена, включающие, но не ограничиваясь только ими, zileuton, ауотиоглюкоза, тиомалат натрия-золота и ауранофин, стероиды, включающие, но не ограничиваясь только ими, дипропионат алклометазона, амцинонид, дипропионат бекламетазона, бетаметазон, бензоат бетаметазона, дипропионат бетаметазона, фосфат бетаметазона натрия, валерат бетаметазона, пропионат клобетазола, пивалат клокортолона, гидрокортизона, производные гидрокортизона, дезонид, дезоксиматазон, дексаметазон, флунизолид, флуоксинолид, флуандренолид, гальциноцид, медризон, метилпреднизолон, ацетат метпреднизолона, сукцинат метпреднизолона натрия, фураат мометазона, ацетат

параметазона, преднизолон, ацетат преднизолона, фосфат преднизолона натрия, тебуаллат преднизолона, преднизон, триамцинолон, ацетонид триамцинолона, диацетат триамцинолона и гексаацетонид триамцинолона, и другие противовоспалительные агенты, включающие, но не ограничиваясь только ими, метотрексат, колхицин, аллопуринол, пробенецид, талидомид или его производные, 5-аминосалициловая кислота, ретиноид, дитранол или кальципотриол, сульфипиразом и бензбромарон.

Противовирусные агенты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, ингибиторы протеаз, нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, антагонист CCR1, антагонист CCR5 и нуклеозидные аналоги. Противовирусные агенты включают, но не ограничиваясь только ими, фомивирсен, диданозин, ламивудин, ставудин, залцитабин, зидовудин, ацикловир, фамцикловир, валацикловир, ганцикловир, гангцикловир, цидофовир, занамивир, озелтамавир, видарабин, идоксуридин, трифлуридин, левовирин, вирамидин, рибавирин, фоскарнет, амантадин, римантадин, саквинавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, лопинавир, ритонавир, α -интерфероны, β -интерфероны, адефовир, клевадин, энтекавир, плеконарил, HCV-086, EMZ702, эмтрицитабин, целгозивир, валопицитабин, ингибиторы протеазы ВГС, такие как BILN 2061, SCH-503034, ITMN-191 или VX-950, ингибиторы полимеразы NS5B, такие как NM107 (и его пролекарство NM283), R1626, R7078, BILN1941, GSK625433, GILD9128 или HCV-796, эфавиренц, HBY-097, невирапин, TMC-120 (дапивирин), TMC-125, VX-471, этравирин, делавирдин, DPC-083, DPC-961, каправирин, рилпивирин, 5-[[3,5-диэтил-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]окси]изофталонитрил, GW-678248, GW-695634, MIV-150, каланолид, TAK-779, SC-351125, анкривирок, викривирок, маравирок, PRO-140, аплавирок 40, Оно-4128, АК-602, AMD-887 CMPD-167, метиловый эфир 1-эндо-8-[(3S)-3-(ацетиламино)-3-(3-фторфенил)пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}-2-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоновой кислоты, метиловый эфир 3-эндо-8-[(3S)-3-(ацетиламино)-3-(3-фторфенил)пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}-2-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоновой кислоты, этиловый эфир 1-эндо-8-[(3S)-3-(ацетиламино)-3-(3-фторфенил)пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}-2-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоновой кислоты и N-[(1S)-3-[3-эндо-(5-изобутирил-2-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфенил)пропил]ацетамид, BMS-806, BMS-488043, метиламид 5-[(1S)-2-[(2R)-4-бензоил-2-метилпиперазин-1-ил]-1-метил-2-оксоэтокси]-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты и 4-[(1S)-2-[(2R)-4-бензоил-2-метилпиперазин-1-ил]-1-метил-2-оксоэтокси]-3-метокси-N-метилбензамид, энфувиртид (Т-20), сифувиртид SP-01A, T1249, PRO 542, AMD-3100, растворимый CD4, ингибиторы редуктазы HMG CoA, аторвастатин, 3-О-(3'3'-диметилсукцинил)бетулиевой кислоты (другое название PA-457) и α HGA.

Иммуномодулирующие агенты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, азатиоприн, такролимус, метотрексат циклоспорина, лефлуноמיד, кортикостероиды, циклофосфамид, циклоспорин А, циклоспорин G, микофенолят мофетила, аскомицин, рапамицин (сиролимус), FK-506, мизорибин, дезоксиспергуалин, бреквинар, микофеноловая кислота, малонитрилоамиды (такие как, например, лефлунамид), модуляторы рецепторов Т-клеток, модуляторы рецепторов цитокинов, миметики пептидов и антитела (такие как, например, антитела человека, гуманизированные антитела, гибридные антитела, моноклональные антитела, поликлональные антитела, фрагменты Fvs, ScFvs, Fab или F(ab)₂ или фрагменты, связывающиеся с эпитопами), нуклеиновые кислоты (такие как, например, антисмысловые нуклеиновые кислоты и трехцепочечные нуклеиновые кислоты), низкомолекулярные соединения, органические соединения и неорганические соединения. Примеры модуляторов рецепторов Т-клеток включают, но не ограничиваясь только ими, антитела к рецепторам Т-клеток (такие как, например, антитела анти-CD4 (такие как, например, cM-T412 (фирмы Boehringer), IDEC-CE9.1TM (IDEC и SKB), mAb 4162W94, Orthoclone и OKTcdr4a (фирмы Janssen-Cilag)), антитела анти-CD3 (такие как, например, Nuvion (фирмы Product Design Labs), OKT3 (фирмы Johnson & Johnson) или Rituxan (IDEC)), антитела анти-CD5 (такие как, только в качестве примера, связанный с ридином иммуноконъюгат анти-CD5), антитела-CD7 (такие как, например, СНН-380 (фирмы Novartis)), антитела анти-CD8, лигандные моноклональные антитела анти-CD40 (такие как, например, IDEC-131 (IDEC)), антитела анти-CD52 (такие как, например, CAMPATH 1H (фирмы Ilex)), антитела анти-CD2, антитела анти-CD11a (такие как, например, Xanelim (фирмы Genentech)), антитела анти-B7 (такие как, например, IDEC-114 (фирмы IDEC)), CTLA4-иммуноглобулин и другие модуляторы Toll-подобных рецепторов (TLR). Примеры модуляторов цитокиновых рецепторов включают, но не ограничиваясь только ими, растворимые цитокиновые рецепторы (такие как, например, внеклеточный домен рецептора ФНО- α или его фрагмент, внеклеточный домен рецептора ИЛ-1 β или его фрагмент и внеклеточный домен рецептора ИЛ-6 или его фрагмент), цитокины или их фрагменты (такие как, например, интерлейкины (ИЛ)-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО- α , интерферон (ИФ)- α , ИФ- β , ИФ- γ и GM-CSF), антитела к цитокиновым рецепторам (такие как, например, антитела к рецеп-

тору ИФ, антитела к рецептору ИЛ-2 (такие как, например, Zenarax (фирмы Protein Design Labs)), антитела к рецептору ИЛ-4, антитела к рецептору ИЛ-6, антитела к рецептору ИЛ-10 и антитела к рецептору ИЛ-12), антицитокиновые антитела, такие как, например, антитела к ИФ, антитела к ФНО- α , антитела к ИЛ-1 β , антитела к ИЛ-6, антитела к ИЛ-8 (такие как, например, АВХ-ИЛ-8 (фирмы Abgenix)) и антитела к ИЛ-12).

Цитокины или модуляторы активности цитокинов, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-3 (ИЛ-3), интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-5 (ИЛ-5), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-7 (ИЛ-7), интерлейкин-9 (ИЛ-9), интерлейкин-10 (ИЛ-10), интерлейкин-12 (ИЛ-12), интерлейкин-15 (ИЛ-15), интерлейкин-18 (ИЛ-18), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эритропоэтин (Epo), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), гранулоцито-макрофаго-колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцито-колониестимулирующий фактор (G-CSF), макрофаго-колониестимулирующий фактор (M-CSF), пролактин, α -, β - и γ -интерфероны, интерферон β -1a, интерферон β -1b, интерферон α -1, интерферон α -2a (роферон), интерферон α -2b, пэгилированные интерфероны (например, пэгинтерферон α -2a и пэгинтерферон α -2b), интрон, продукты Peg-Intron, Pegasys, консенсусный интерферон (инферген), альбумин-интерферон α и албуферон.

Антидепрессанты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, бинедалин, кароксазон, циталопрам, диметазан, фенкамин, индалпин, гидрохлорид инделоксазина, нефопам, номифензин, окситриптан, оксипертин, пароксетин, сертралин, тиазесим, тразодон, бенмоксин, йодид эхинопсидина, этриптамин, ипроклозид, ипрониазид, изокарбоксамид, мебаназин, метфендразин, ниаламид, паргилин, октамоксин, фенелзин, фенипразин, феноксипропазин, пивгидразин, сафразин, селегелин, I-депренил, котинин, ролициприн, ролипрам, мапротилин, метралиндон, миансерин, мirtазепин, адиназолам, амитриптилин, амитриптилиноксид, амоксапин, бутриптилин, кломипрамин, демексиптилин, дезипрамин, дибензепин, диметакрин, дотиепин, доксепин, флуацизин, имипрамин, N-оксид имипрамина, иприндол, лофепрамин, мелитрацен, метапрамин, нортриптилин, ноксиптилин, опипрамол, пизотилин, пропизепин, протриптилин, хинупрамин, тианептин, тримипрамин, адрафинил, бенактизин, бупропион, бутацетин, диоксадрол, дулоксетин, эпоперидон, фебарбамат, фемоксетин, фенпентадиол, флуоксетин, флувоксамин, гематопорфирин, гиперидин, левофасетоперан, мидифоксамин, милнаципран, минаприн, моклобемид, нефазодон, оксафлоран, пибералин, пролинтан, пирисукуцидеанол, ритансерин, роксиндол, хлорид рубидия, сулпирид, тандоспирон, тозалинон, тофенацин, толосатон, транилципромин, L-триптофан, венлафаксин, вилосазин и зимелдин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антидепрессантами, применяемыми в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, являются ингибиторы MAO, включающие, но не ограничиваясь только ими, бенмоксин, йодид эхинопсидина, этриптамин, ипроклозид, ипрониазид, изокарбоксамид, мебаназин, метфендразин, моклобамид, ниаламид, паргилин, фенелзин, фенипразин, феноксипропазин, пивгидразин, сафразин, селегелин, I-депренил, толосатон и транилципромин.

Гормоны, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (РФЛГ), гормон роста (ГР), рилизинг-фактор гормона роста (РФГР), аденокортикотропный гормон, соматостатин, соматотропин, соматомедин, гормон парашитовидной железы, рилизинг-факторы гипоталамуса, инсулин, глюкагон, энкефалины, вазопрессин, кальцитонин, гепарин, низкомолекулярные гепарины, гепариноиды, тимостимулин, синтетические и природные опиоиды, инсулин-тиреотропные гормоны и эндорфины.

Алкилирующие агенты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, азотистые иприты, этиленимины, метилмеламины, алкилсульфонаты, нитрозомочевины, кармустин, ломустин, триазены, мелфалан, мехлоретамин, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, гексаметилмелаин, тиотепа, бусульфан, кармустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Антиметаболиты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, цитарабил, гемцитарабин и антифолаты, такие как, например, фторпиримидины (например, 5-фторурацил и тегафур), ралтитрексед, метотрексат, арабинозид цитозина и гидроксимочевина.

Противоопухолевые антибиотики, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, антрациклины, блеомицин, доксорубин, дауномицин, эпирубицин, идарубин, митомицин-C, дактиномицин и митрамицин.

Антимитотические агенты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, алкалоиды барвинка розового (например, винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин), таксоиды (например, таксол, паклитаксел и таксотер) и ингибиторы полокиназы.

Ингибиторы топоизомеразы, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, эпиподофиллотоксины, например этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан и камптотетин.

Цитостатические агенты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, антиэстрогены (такие как, например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (такие как, например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ацетат ципротерона), антагонисты РФЛГ или агонисты РФЛГ (такие как, только в качестве примера, гoserелин, лейпрорелин, лейпролид и бусерелин), прогестогены (такие как, например, ацетат мегестрола), ингибиторы ароматазы (такие как, например, анастрозол, летрозол, воразол и экземестан) и ингибиторы 5 α -редуктазы (такие как, например, финастерид).

Противоинвазивные агенты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, ингибиторы семейства киназ c-Src (такие как, например, 4-(6-хлор-2,3-метилendioксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин (AZD0530) и N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамид (дазатиниб, BMS-354825)) и ингибиторы металлопротеиназы (такие как, например, маримастат, ингибиторы функции рецептора-активатора урокиназы плазминогена и антитела к гепараназе).

Антиангиогенные агенты, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, агенты, ингибирующие эффекты эндотелиального фактора роста сосудов, такие как, например, антитело против эпителиального фактора роста сосудов, бевацизумаб (продукт AVASTIN™) и ингибиторы рецепторной тирозинкиназы VEGF, такие как 4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-(1-метилпиперидин-4-илметокси)хиназолин (ZD6474), 4-(4-фтор-2-метиллиндол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171), ваталаниб (PTK787) и SU1 1248 (сунитиниб), линомид и ингибиторы функции интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$ и ангиостатин.

Ингибиторы функции фактора роста, применяемые в комбинации по крайней мере с одним соединением формулы (I-A), описанным в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой солью либо сольватом, включают, но не ограничиваясь только ими, антитела к фактору роста и антитела к рецептору фактора роста (такие как, например, антитела анти-erbB2, трастузумаб (продукт HERCEPTIN™), антитела анти-EGFR, панитумумаб, антитела анти-erbB1, цетуксимаб (продукт Erbitux, C225), ингибиторы тирозинкиназы, такие как, например, ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы семейства тирозинкиназ EGFR, такие как, например, N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефетиниб, ZD1 839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как, например, лапатиниб, ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов, ингибиторы семейства тромбоцитарного фактора роста, такие как иматиниб, продукт GLEEVEC™, ингибиторы серин/треонинкиназ (такие как, например, ингибиторы сигнального пути Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например сорафениб (BAY 43-9006)), ингибиторы клеточного сигнала киназ MEK и/или AKT, ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов, ингибиторы киназы c-kit, ингибиторы киназы abl, ингибиторы рецепторной киназы IGF (инсулиноподобного фактора роста), ингибиторы киназы Аврора (например, AZD1 152, PH739358, VX-680, MLv8054, R763, MP235, MP529, VX-528 и AX39459) и ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4.

В других вариантах по крайней мере одно соединение формулы (I-A), описанное в данном контексте, или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват используют в комбинации с агентом, повреждающим сосуды, таким как, например, продукт комбретастатин A4.

В еще одном варианте по крайней мере одно соединение формулы (I-A), описанное в данном контексте, или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват используют в комбинации с антисмысловым лекарственным средством, таким как, например, продукт ISIS 2503, антисмысловый агент anti-gas.

В других вариантах по крайней мере одно соединение формулы (I-A), описанное в данном контексте, или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват используют в комбинации с генной терапией для замены аномального гена, такого как аномальный p53 или аномальный BRCA1 или BRCA2, с

генно-направленной терапией на основе ферментов-пролекарств (GDEPT), такими как способы лечения с использованием цитозиндеаминазы, тимидинкиназы или бактериальной нитроредуктазы, с мероприятиями для повышения переносимости пациентами химиотерапии или радиотерапии, такими как генная терапия для исключения резистентности к множеству лекарственных средств.

В других вариантах по крайней мере одно соединение формулы (I-A), описанное в данном контексте, или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват используют в комбинации с иммунотерапевтическими способами лечения, включающими, например, способы *ex-vivo* и *in-vivo* для повышения иммуногенности клеток опухоли пациента, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или гранулоцито-макрофаго-колониестимулирующий фактор, способы снижения энергии Т-клеток, способы с использованием трансфектированных иммунных клеток, таких как трансфектированные цитокином дендритные клетки, способы с использованием трансфектированных цитокином опухолевых клеточных линий и способы с использованием антиидиотипных антител.

В еще одном варианте по крайней мере одно соединение формулы (I-A), описанное в данном контексте, или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват используют в комбинации с другими способами лечения, включающими, но не ограничиваясь только ими, хирургию и лучевую терапию (γ -облучение, нейтронное излучение, электронное излучение, протонное излучение, брахитерапия и системное лечение радиоактивными изотопами).

В других вариантах по крайней мере одно соединение формулы (I-A), описанное в данном контексте, или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват используют в комбинации с ускорителем абсорбции, включающим, но не ограничиваясь только ими, гликохолат натрия, каприлат натрия, N-лаурил- β -D-мальтопиранозид, ЭДТУ и смешанные мицеллы. В некоторых вариантах действие указанных ускорителей абсорбции имеют направленно на лимфатическую систему.

В некоторых вариантах дополнительное лекарственное средство(а), используемое в комбинированном лечении, описанном в настоящем контексте, включает, но не ограничиваясь только ими, агенты, такие как ингибиторы α -фактора некроза опухолей (ФНО- α , такие как моноклональные антитела анти-ФНО (например, продукты Remicade, CDP-870 и адалимумаб) и гибридный белок иммуноглобулин-рецептор ФНО (например, продукт Enbrel)), неселективные ингибиторы циклооксигеназы COX-1/COX-2 (например, пироксикам, диклофенак, пропионовые кислоты, такие как напроксен, флупирофен, фенпрофен, кетопрофен и ибупрофен, фенаматы, такие как мефенамовая кислота, индометацин, сулиндак, азапропазон, пиразолоны, такие как фенилбутазон, салицилаты, такие как аспирин), ингибиторы COX-2 (например, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, лумарококсиб, парекоксиб и эторикоксиб), глюкокортикостероиды, метотрексат, лефлуномид, гидроксихлороквин, d-пеницилламин, ауранофин или другие парентеральные или пероральные составы золота.

В одном варианте комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата с ингибитором биосинтеза лейкотриенов, ингибитором 5-липоксигеназы (5-LO) или антагонистом белка, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP), такими как зилеутон АВТ-761, фенлютон, тепоксалин, продукты Abbott-79175, Abbott-85761, N-(5-замещенный)-тиофен-2-алкилсульфонамид, 2,6-ди-трет-бутилфенолгидразоны, метокситетрагидропираны, такие как Zeneca ZD-2138, соединение SB-210661, соединение пиридинилзамещенного 2-цианоафталина, такое как L-739,010, соединение 2-цианохинолина, такое как L-746,530, или соединение индола или хинолина, такое как МК-591, МК-886 и ВАУ \times 1005.

В других вариантах комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата с антагонистом рецептора лейкотриенов (LT B₄, LTC₄, LTD₄ и LTE₄), который выбирают из группы, включающей фенотиазин-3-ил, такой как L-651,392, амидиносоединений, таких как CGS-25019c, бензоксаламинов, таких как онтазоласт, бензолкарбоксимидаминов, таких как ВПЛ 284/260, и соединений, таких как зафирлукаст, аблукаст, монтелукаст, продукт SINGULAIR™, пранлукаст, верлукаст (МК-679), RG-12525, Ro-245913, иралукаст (CGP 45715A) и ВАУ \times 7195.

В некоторых вариантах комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата, с ингибитором фосфодиэстеразы (ФДЭ), таким как метилксантин, включая теофиллин и аминофиллин, селективным ингибитором изофермента ФДЭ, включая ингибитор ФДЭ4, включающий, но не ограничиваясь только ими, циломиласт или рофлумиласт, ингибитором изоформы ФДЭ4D или ингибитором ФДЭ5.

В еще одном варианте комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата с антагонистом гистаминового рецептора типа 1, таким как цетиризин, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, акривастин, терфенадин, астемизол, азеластин, левокабастин, хлорфениразин, прометазин, циклизин или мизоластин.

В других вариантах комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соедине-

ния формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата с антагонистом гастропротективного гистаминового рецептора типа 2. В еще одном варианте комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата с антагонистом гистаминового рецептора типа 4.

В некоторых вариантах комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата с сосудосуживающим симпатомиметическим агентом агониста адреноцептора α -1/ α -2, таким как пропилгекседрин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, эфедрин, псевдоэфедрин, гидрохлорид нафазолина, гидрохлорид оксиметазолина, гидрохлорид тетрагидрозолина, гидрохлорид ксилометазолина, гидрохлорид трамазолина и гидрохлорид этилнорэпинефрина.

В других вариантах комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата с антихолинергическим агентом, включающим антагонисты мускаринового рецептора (M1, M2 и M3), такие как атропин, гиосцин, гликопирролат, бромид ипратопия, бромид тиотропия, бромид окситропия, пирензепин или телензепин.

В еще одном варианте комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата, с агонистом β -адреноцептора (включая подтипы β -рецептора 1-4), таким как изопреналин, салбутамол, албутерол, формотерол, салметерол, тербуталин, орципреналин, мезилат битолтерола и пирбутерол.

В других вариантах комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата с хромоном, таким как хромогликат натрия или недохромил натрия.

В некоторых вариантах комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата с миметиком инсулиноподобного фактора роста типа I (IGF-I).

В еще одном варианте комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата с глюкокортикостероидом, таким как флунизолит, ацетонид триамцинолона, дипропионат беклометазона, будезонид, пропионат флутиказона или фуروات мометазона.

В других вариантах комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата с ингибитором матричных металлопротеаз (ММП), т.е. стромелизинами, коллагеназами, желатиназами, агрекканазой, прежде всего коллагеназой-1 (ММП-1), коллагеназой-2 (ММП-8), коллагеназой-3 (ММП-13), стромелизином-1 (ММП-3), стромелизином-2 (ММП-10) и стромелизином-3 (ММП-11), а также ММП-9 и ММП-12.

В некоторых вариантах комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата с модуляторами функции хемокинового рецептора, таким как антагонисты CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 и CCR11 (для семейства C-C), CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 и CXCR5 (для семейства C-X-C) и CX3CR1 для семейства C-X3-C.

В еще одном варианте комбинации, описанные в данном контексте, включают комбинацию соединения формулы (I-A), описанного в данном контексте, или его фармацевтически приемлемой соли либо сольвата, с иммуноглобулином (Ig), γ -глобулином, составом на основе Ig или антагонистом либо антителом, модулирующим функцию Ig, таким как анти-IgE (омализумаб).

Соединения формулы (I-A) в качестве иммунопотенцирующих средств.

В некоторых вариантах фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), описанное в данном контексте, или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват являются иммуногенными композициями. В других вариантах указанные иммуногенные композиции используют в качестве вакцин. В некоторых вариантах такие вакцины являются профилактическими (т.е. предназначены для профилактики инфекции), в то время как в других вариантах такие вакцины являются лечебными (т.е. предназначены для лечения инфекции).

В других вариантах соединение(я) формулы (I-A), описанное в данном контексте, или его фармацевтически приемлемая соль либо сольват является иммунопотенцирующим средством и оказывает иммуностимулирующий эффект после введения по сравнению с иммуногенными составами, не содержащими соединение(я) формулы (I-A). В некоторых вариантах соединения формулы (I-A) оказывают иммуностимулирующий эффект при введении, если они включены в состав иммуногенной композиции, содержащей один или более иммуномодулирующих агентов, в то время как в других вариантах соединения формулы (I-A) оказывают иммуностимулирующий эффект при введении в отсутствие других иммуномодулирующих агентов.

Термин "иммуномодулирующий эффект", использованный в данном контексте, часто обозначает увеличение эффективности иммуногена композиции. В некоторых вариантах увеличение эффективности иммуногенной композиции составляет по крайней мере 10% по сравнению с эффектом иммуногенной композиции в отсутствие иммунопотенцирующего агента. В других вариантах увеличение эффективности иммуногенной композиции составляет по крайней мере 20% по сравнению с эффектом иммуногенной композиции в отсутствие иммунопотенцирующего агента. В некоторых вариантах увеличение эффективности иммуногенной композиции составляет по крайней мере 30% по сравнению с эффектом иммуногенной композиции в отсутствие иммунопотенцирующего агента. В других вариантах увеличение эффективности иммуногенной композиции составляет по крайней мере 40% по сравнению с эффектом иммуногенной композиции в отсутствие иммунопотенцирующего агента. В некоторых вариантах увеличение эффективности иммуногенной композиции составляет по крайней мере 50% по сравнению с эффектом иммуногенной композиции в отсутствие иммунопотенцирующего агента. В других вариантах увеличение эффективности иммуногенной композиции составляет по крайней мере 60% по сравнению с эффектом иммуногенной композиции в отсутствие иммунопотенцирующего агента. В некоторых вариантах увеличение эффективности иммуногенной композиции составляет по крайней мере 70% по сравнению с эффектом иммуногенной композиции в отсутствие иммунопотенцирующего агента. В некоторых вариантах увеличение эффективности иммуногенной композиции составляет по крайней мере 80% по сравнению с эффектом иммуногенной композиции в отсутствие иммунопотенцирующего агента. В других вариантах увеличение эффективности иммуногенной композиции составляет по крайней мере 90% по сравнению с эффектом иммуногенной композиции в отсутствие иммунопотенцирующего агента. В некоторых вариантах увеличение эффективности иммуногенной композиции составляет по крайней мере 100% по сравнению с эффектом иммуногенной композиции в отсутствие иммунопотенцирующего агента.

В некоторых вариантах увеличение эффекта иммуногенной композиции оценивают по увеличенной эффективности иммуногенной композиции при достижении защитного действия. В других вариантах указанную повышенную эффективность оценивают по снижению возможности развития у субъекта, которому ввели иммуногенную композицию, состояния, от которого предполагалось защитить субъекта с помощью иммуногенной композиции, или по снижению продолжительности или тяжести указанного состояния. В еще одном варианте указанную увеличенную эффективность оценивают по увеличению титра антител, которые вырабатываются в организме леченого субъекта в ответ на иммуногенную композицию.

Кроме одного или более соединений формулы (I-A), описанных в данном контексте, или их фармацевтически приемлемых солей либо сольватов, указанные иммуногенные композиции включают эффективное количество одного или более антигенов и фармацевтически приемлемый носитель. Указанные носители включают, но не ограничиваясь только ими, белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полиглицоловые кислоты, полимеры аминокислот, сополимеры аминокислот, сахарозу, трегалозу, лактозу, агрегаты липидов (такие как капли масла или липосомы) и неактивные вирусные частицы. Иммуногенные композиции обычно содержат разбавители, такие как вода, солевой раствор и глицерин, и необязательно содержат другие эксципиенты, такие как смачивающие или эмульгирующие агенты, а также буферные вещества. В некоторых вариантах иммуногенные композиции необязательно включают один или более иммунорегулирующих агентов. В других вариантах один или более иммунорегулирующих агентов включают один или более адъювантов. Такие адъюванты включают, но не ограничиваясь только ими, адъювант ТН1 и/или ТН2, как описано ниже. В некоторых вариантах адъюванты, используемые в иммуногенных композициях, включают, но не ограничиваясь только ими:

- А) содержащие неорганические материалы композиции,
- Б) масляные эмульсии,
- В) составы на основе сапонина,
- Г) виросомы и вирусоподобные частицы,
- Д) производные бактерий или микробов,
- Е) иммуномодуляторы человека,
- Ж) биоадгезивы и мукоадгезивы,
- З) микрочастицы,
- И) липосомы,
- К) составы на основе простых и сложных эфиров полиоксиэтилена и полиоксипропилена,
- Л) полифосфазен (РСРР),
- М) мурамилпроизводные пептиды и
- Н) соединения имидазохинолона.

Композиции, содержащие неорганические материалы, пригодные для применения в качестве адъювантов, включают, но не ограничиваясь только ими, соли неорганических кислот, такие как соли алюминия и соли кальция. Например, указанные неорганические соли включают гидроксиды (например, мета-

гидроксиды, включая гидроксиды алюминия и метагидроксиды алюминия), фосфаты (например, гидроксифосфаты и ортофосфаты, включая фосфаты алюминия, гидроксифосфаты алюминия, ортофосфаты алюминия и фосфат кальция), сульфаты (например, сульфат алюминия) или смеси различных неорганических соединений. Указанные неорганические соли находятся в любой пригодной форме, такой как, например, гель, кристаллическая и аморфная формы. В некоторых вариантах указанные содержащие неорганические соли композиции представляют собой частицы солей металлов. В других вариантах компоненты иммуногенных композиций, описанных в настоящем контексте, адсорбированы на указанных неорганических солях. В еще одном варианте адьювант на основе гидроксида алюминия и/или фосфата алюминия используют в составе иммуногенных композиций, описанных в настоящем контексте. В других вариантах антигены в составе иммуногенных композиций, описанных в данном контексте, адсорбированы на указанных адьювантах на основе гидроксида алюминия и/или фосфата алюминия. В еще одном варианте адьювант на основе фосфата кальция используют в составе иммуногенных композиций, описанных в настоящем контексте. В других вариантах антигены в составе иммуногенных композиций, описанных в данном контексте, адсорбированы на указанных адьювантах на основе фосфата кальция.

В некоторых вариантах фосфаты алюминия используют в качестве адьюванта в составе иммуногенных композиций, описанных в данном контексте. В других вариантах фосфаты алюминия используют в качестве адьюванта в составе иммуногенных композиций, описанных в данном контексте, причем указанные композиции включают сахаридный антиген *H.influenzae*. В некоторых вариантах адьювантом является аморфный дигидрофосфат алюминия, молярное соотношение PO_4/Al составляет от 0,84 до 0,92, и который содержит 0,6 мг Al^{3+} /мл. В других вариантах используют адсорбцию низкой дозы фосфата алюминия, например, от 50 до 100 мкг Al^{3+} в расчете на конъюгат и дозу. Если композиция содержит более одного конъюгата, то необязательно адсорбировать все конъюгаты.

Масляные эмульсии, пригодные для применения в качестве адьювантов, включают, но не ограничиваясь только ими, эмульсии сквален-вода (такие как MF59 (5% сквален, 0,5% твин 80 и 0,5% спан 85, в виде субмикронных частиц, полученных на установке для микрофлюидизации), полного адьюванта Фрейнда (CFA) и неполного адьюванта Фрейнда (IFA).

Сапонины представляют собой гетерологическую группу стеролгликозидов и тритерпеноидных гликозидов, присутствующих в коре, листьях, стволах, корнях и даже цветах различных растений. Составы на основе сапонины, пригодные для применения в качестве адьювантов, включают, но не ограничиваясь только ими, сапонины из коры дерева *Quillaja saponaria* Molina, *Smilax ornata* (сарсапарель), *Gypsophilla paniculata* (фата невесты) и *Saponaria officianalis* (мыльный корень). В некоторых вариантах составы на основе сапонины, пригодные для применения в качестве адьювантов, включают, но не ограничиваясь только ими, очищенные составы, включающие, но не ограничиваясь только ими, продукты QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B и QH-C. QS21 выпускается под торговым названием STIMULOM™. В других вариантах составы на основе сапонины включают составы стеролов, холестеролов и липидов, при этом уникальные частицы, образуемые комбинацией сапонинов и холестеролов, называются иммуностимулирующими комплексами (ISCOM). В некоторых вариантах ISCOM включают также фосфолипид, такой как фосфатидилэтаноламин или фосфатидилхолин. В составе ISCOM можно использовать любые известные сапонины. В некоторых вариантах ISCOM включают один или более QuilA, QHA и QHC. В некоторых вариантах ISCOM не обязательно не содержат дополнительное ПАВ.

Виросомы и вирусоподобные частицы (ВПЧ), пригодные для применения в качестве адьювантов, включают, но не ограничиваясь только ими, один или более вирусных белков, необязательно в комбинации с фосфолипидом. Указанные виросомы и ВПЧ обычно являются непатогенными, нереплицирующимися и не содержат генома природного вируса. В некоторых вариантах вирусные белки получают рекомбинантным методом, а в других вариантах вирусные белки выделяют из целого вируса.

Вирусные белки, пригодные для применения в виросомах и ВПЧ, включают, но не ограничиваясь только ими, белки вируса гриппа (такого как гемагглютинин или нейраминидаза), вируса гепатита В (такие как ядерные или капсидные белки), вируса гепатита Е, вируса кори, вируса Синдбис, ротавируса, вируса ящура, ретровируса, норовируса, вируса папилломы человека, ВИЧ, РНК-фагов, Q β -фага (такой как белок оболочки), GA-фага, f γ -фага, фагов AP205 и Ту (такой как белок ретротранспозон Tu p1).

Производные микробного или бактериального происхождения, пригодные для применения в качестве адьювантов, включают, но не ограничиваясь только ими, производные микробного или бактериального происхождения, такие как нетоксичные производные энтеробактериального липополисахарида (ЛПС), производные липида А, иммуностимулирующие олигонуклеотиды и АДФ-рибозилирующие токсины и их обезвреженные производные. Такие нетоксичные производные ЛПС включают, но не ограничиваясь только ими, монофосфориллипид А (MPL) и 3-О-деацетилированный MPL (3dMPL). 3dMPL представляет собой смесь трех де-О-ацелированных монофосфориллипидов А, содержащих 4, 5 или 6 ацелированных цепей. Другие нетоксичные производные ЛПС включают миметики монофосфориллипидов А, такие как производные аминоктилглюкозаминидфосфата (например, RC-529). Производные липида А включают, но не ограничиваясь только ими, производные липида А из бактерии *Escherichia coli* (например, OM-174).

Иммуностимулирующие олигонуклеотиды, пригодные для применения в качестве адъювантов, включают, но не ограничиваясь только ими, нуклеотидные последовательности, содержащие мотив CpG (последовательность динуклеотида, содержащая неметелированный цитозин, соединенный через фосфатную связь с гуанозином). Указанные последовательности CpG являются одноцепочечными или двухцепочечными. В некоторых вариантах указанные нуклеотидные последовательности являются двухцепочечными РНК или олигонуклеотидами, содержащими палиндромные последовательности или последовательности поли(dG). В других вариантах последовательности CpG включают модификации/аналоги нуклеотидов, такие как модифицированные фосфоротиоаты.

В некоторых вариантах последовательность CpG проявляет специфичность к TLR9, а в других вариантах мотивом является GTCGTT или TTCGTT. В некоторых вариантах последовательность CpG проявляет специфичность при индукции иммунного ответа Th1, такая как, например, CpG-A ODN, а в других вариантах последовательность CpG в большей степени проявляет специфичность для индукции ответа В-клеток, такая как, например, CpG-B ODN. В некоторых вариантах последовательность CpG включает CpG-A ODN.

В некоторых вариантах олигонуклеотид CpG модифицируют таким образом, чтобы 5'-концевой фрагмент мог распознаваться рецептором. В других вариантах две последовательности олигонуклеотидов CpG необязательно соединены по своим 3'-фрагментами, образуя, таким образом, "иммуномеры".

Наиболее пригодным адъювантом на основе иммуностимулирующих олигонуклеотидов является продукт IC-31™. В некоторых вариантах адъювант, используемый в иммуногенных композициях, описанных в данном контексте, включает смесь (1) олигонуклеотида (содержащего, например, от 15 до 40 нуклеотидов), включающего по крайней мере один (и предпочтительно несколько) мотивов CpI (таких как, например, цитозин, связанный с инозином с образованием динуклеотида), и (2) поликатионный полимер, такой как, только в качестве примера, олигопептид (содержащий, например, от 5 до 20 аминокислот), включающий по крайней мере одну (и предпочтительно несколько) трипептидную последовательность(и) Lys-Arg-Lys. В некоторых вариантах олигонуклеотидом является дезоксинуклеотид, содержащий 26-членную последовательность 5'-(IC)₁₃-3'. В других вариантах поликатионным полимером является пептид, содержащий 11 аминокислотных остатков KKLKLLLLLKLK.

В некоторых вариантах бактериальные АДФ-рибозилированные токсины и их обезвреженные производные используют в качестве адъювантов в иммуногенных композициях, описанных в данном контексте. В некоторых вариантах указанные белки получают из бактерий *E. coli* (термолабильный энтеротоксин *E. coli* "LT"), холеры ("СТ") или коклюша ("РТ"). В некоторых вариантах токсин или токсинид находится в форме холотоксина, включающего обе субъединицы А и В. В других вариантах субъединица А содержит обезвреженную мутацию, в то время как субъединица В не мутирована. В других вариантах адъювантом является обезвреженный мутант LT, такой как LT-K63, LT-R72 и LT-G192.

Иммуномодуляторы человека, пригодные для применения в качестве адъювантов, включают, но не ограничиваясь только ими, цитокины, такие как, например, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-12), интерфероны (такие как, например, интерферон-γ), макрофагоколонистимулирующий фактор и фактор некроза опухолей.

Биоадгезивы и мукоадгезивы, пригодные для применения в качестве адъювантов, включают, но не ограничиваясь только ими, микросферы этерифицированной гиалуроновой кислоты и шитые производные полиакриловой кислоты, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полисахариды и карбоксиметилцеллюлозу. В некоторых вариантах в качестве адъювантов используют хитозан и его производные в композициях вакцин, как описано в данном контексте.

Микрочастицы, пригодные для применения в качестве адъювантов, включают, но не ограничиваясь только ими, микрочастицы, полученные при взаимодействии материалов, которые являются биодegradабельными и нетоксичными (например, поли(α-гидроксикислота), полигидроксипропановая кислота, полиортоэфир, полиангидрид, поликапролактон и т.п.), с поли(лактид-ко-гликолидом). В некоторых вариантах указанные микросферы обрабатывают для получения отрицательно заряженной поверхности (например, ДСН) или положительно заряженной поверхности (например, катионным ПАВ, таким как ЦТАБ). Микрочастицы, пригодные для применения в качестве адъювантов, характеризуются диаметром частиц приблизительно от 100 нм до приблизительно 150 мкм. В некоторых вариантах диаметр частиц составляет приблизительно от 200 нм до приблизительно 30 мкм, а в других вариантах - от приблизительно 500 нм до 10 мкм.

Составы на основе простого эфира полиоксиэтилена и сложного эфира полиоксиэтилена, пригодные для применения в качестве адъювантов, включают, но не ограничиваясь только ими, ПАВ на основе сложного эфира полиоксиэтилена и сорбита в комбинации с октоксинолом и ПАВ на основе алкилового простого или сложного эфира полиоксиэтилена в комбинации по крайней мере с одним неионным ПАВ, таким как октоксинол. В некоторых вариантах простые эфиры полиоксиэтилена выбирают из полиоксиэтилен-9-лаурилового эфира (лаурет 9), полиоксиэтилен-9-стеарилового эфира, полиоксиэтилен-8-стеарилового эфира, полиоксиэтилен-4-лаурилового эфира, полиоксиэтилен-35-лаурилового эфира и полиоксиэтилен-23-лаурилового эфира.

Мурамилпроизводные пептидов, пригодные для применения в качестве адъювантов, включают, но не ограничиваясь только ими, N-ацетилмурамил-L-треонил-D-изоглутамин (thg-MDP), N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин (nog-MDP) и N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутаминил-L-аланин-2-(1'-2'-дипальмитоил-s-n-глицеро-3-гидроксифосфорилокси)этиламин MTP-PE.

В некоторых вариантах одно или более соединений формулы (I-A), используемое в качестве иммунопотенцирующего средства, включено в композиции, содержащие комбинации одного или более адъювантов, описанных выше. Указанные комбинации включают, но не ограничиваясь только ими:

(1) сапонин и эмульсию масло-в-воде,
 (2) сапонин (например, QS21) и нетоксичное производное ЛПС (например, 3dMPL),
 (3) сапонин (например, QS21), нетоксичное производное ЛПС (например, 3dMPL) и холестерин,
 (4) сапонин (например, QS21) и 3dMPTL и ИЛ-12 (необязательно содержащий стерол),
 (5) комбинации 3dMPL, например, с QS21 и/или эмульсиями масло-в-воде,
 (6) фактор активации стволовых клеток, содержащий 10% сквалан, 0,4% твин 80TM, 5% плуроник блок-сополимер L121 и thg-MDP, полученный на установке для микрофлюидизации, при этом получают субмикронную эмульсию, или перемешанную на мешалке вортекс, при этом получают эмульсию частиц большого размера,

(7) систему адъювантов RIBI™ (RAS, фирмы Ribi Immunochem), содержащую 2% сквалан, 0,2% твин 80 и один или более компонентов клеточной стенки бактерий, выбранных из группы, включающей монофосфориллипид А (MPL), димиколят трегалозы (TDM) и скелет клеточных стенок (CWS), предпочтительно MPL+CWS (фирмы Detox.TM.), и

8) одну или более неорганических солей (таких как соль алюминия) и нетоксичное производное ЛПС (такое как 3dMPL).

В других вариантах комбинации адъювантов, используемые в иммуногенных комбинациях, описанных в данном контексте, включают комбинации адъювантов Th1 и Th2, таких как, например, CpG и квасцы или резиквимод и квасцы.

В некоторых вариантах иммуногенные композиции, описанные в настоящем контексте, вызывают как клеточный иммунный ответ, так и гуморальный иммунный ответ. В других вариантах в ходе иммунного ответа вырабатываются антитела пролонгированного действия (например, нейтрализующие) и индуцируется клеточный иммунный ответ, который быстро реагирует на воздействие вирусного агента.

Установлено, что Т-клетки двух типов, CD4 и CD8, обычно являются необходимыми для индукции и/или увеличения клеточного иммунитета и гуморального иммунитета. Т-клетки CD8 могут экспрессировать ко-рецептор CD8 и их обычно называют цитотоксичными Т-лимфоцитами (ЦТЛ). Т-клетки CD8 распознают или взаимодействуют с антигенами, презентированными на ГКГ класса I.

Т-клетки CD4 могут экспрессировать ко-рецептор CD4 и обычно их называют Т-клетками-хелперами. Т-клетки CD4 распознают антигенные пептиды, связанные с ГКГ класса II. При взаимодействии с ГКГ класса II клетки CD4 могут секретировать факторы, такие как цитокины. Такие секретированные цитокины могут активировать В-клетки, цитотоксичные Т-клетки, макрофаги и другие клетки, принимающие участие в иммунном ответе. Т-клетки-хелперы или клетки CD4⁺ можно разделить на два функционально различных подтипа: фенотип TH1 и фенотип TH2, которые отличаются цитокиновыми и эффекторными функциями.

Активированные клетки TH1 повышают клеточный иммунитет (включая увеличение выработки антигенспецифичных ЦТЛ) и, таким образом, играют чрезвычайно важную роль в ответе на внеклеточные инфекции. Активированные клетки TH1 могут секретировать один или более ИЛ-2, ИФ-γ и ФНО-β. Иммунный ответ TH1 может привести к местным воспалительным реакциям за счет активации макрофагов, природных клеток-киллеров и цитотоксичных Т-клеток CD8 (ЦТЛ). Иммунный ответ TH1 может также приводить к усилению иммунного ответа за счет стимуляции роста В- и Т-клеток в присутствии ИЛ-12. В-клетки, стимулированные TH1, могут секретировать IgG2a.

Активированные клетки TH2 увеличивают выработку антител и, таким образом, играют чрезвычайно важную роль в ответной реакции на внеклеточные инфекции. Активированные клетки TH2 могут секретировать один или более ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-10. Иммунный ответ TH2 может приводить к выработке IgG1, IgE, IgA и В-клеток памяти для будущей защиты.

Увеличенный иммунный ответ может включать один или более иммунных ответов TH1 и TH2.

Иммунный ответ TH1 может включать увеличение количества одного или более ЦТЛ, одного или более цитокинов, связанных с иммунным ответом TH1 (таких как ИЛ-2, ИФ-γ и ФНО-β), возрастание уровня активированных макрофагов, увеличение активности естественных клеток-киллеров или увеличение продуцирования IgG2a. Предпочтительно увеличенный иммунный ответ TH1 включает увеличение продуцирования IgG2a.

Адъюванты TH1 можно использовать для стимуляции иммунного ответа TH1. Адъюванты TH1 обычно обеспечивают повышенные уровни продуцирования IgG2a по сравнению с иммунизацией антигеном в отсутствие адъюванта. Адъюванты TH1, пригодные для применения в иммуногенных композициях, описанных в данном контексте, включают, но не ограничиваясь только ими, составы на основе са-

понины, виросомы и вирусоподобные частицы, нетоксичные производные энтеробактериального липополисахарида (ЛПС), иммуностимулирующие олигонуклеотиды. В некоторых вариантах иммуностимулирующие олигонуклеотиды, используемые в качестве адъювантов ТН1 в составе иммуногенных композиций по настоящему изобретению, содержат мотив CpG.

Иммунный ответ ТН2 может включать увеличение количества одного или более цитокинов, связанных с иммунным ответом ТН2 (таких как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-10), или увеличение продуцирования IgG1, IgE, IgA и В-клеток памяти. Предпочтительно увеличенный иммунный ответ ТН2 включает увеличение продуцирования IgG1.

Адъюванты ТН2 можно использовать для стимуляции иммунного ответа ТН2. Адъювант ТН2 обычно обеспечивает повышенные уровни продуцирования IgG1 по сравнению с иммунизацией антигеном в отсутствие адъюванта. Адъюванты ТН2, пригодные для применения в иммуногенных композициях, описанных в данном контексте, включают, но не ограничиваясь только ими, содержащие неорганические материалы композиции, масляные эмульсии, АДФ-рибозилирующие токсины и их обезвреженные производные. В некоторых вариантах содержащие неорганические композиции, используемые в качестве адъювантов ТН2 в составе иммуногенных композиций по настоящему изобретению, содержат соли алюминия.

В некоторых вариантах иммуногенные композиции, описанные в данном контексте, включают адъюванты ТН1 и ТН2. В других вариантах указанные композиции стимулируют повышенные ответы ТН1 и ТН2, такие как увеличение продуцирования IgG1 и IgG2a по сравнению с иммунизацией в отсутствие адъюванта. В еще одном варианте указанные композиции, содержащие комбинацию адъювантов ТН1 и ТН2, обеспечивают повышенные иммунные ответы ТН1 и/или ТН2 по сравнению с иммунизацией только одним адъювантом (т.е. по сравнению с иммунизацией только одним адъювантом ТН1 или только одним адъювантом ТН2).

В некоторых вариантах иммунный ответ представляет собой один или оба иммунных ответа ТН1 и ТН2. В других вариантах иммунный ответ включает один или оба увеличенных ответа ТН1 и ТН2.

В одних вариантах увеличенный иммунный ответ представляет собой один или оба системный и слизистый иммунных ответа. В других вариантах иммунный ответ обеспечивается одним или обоими увеличенными системным и слизистым иммунными ответами. В некоторых вариантах слизистым иммунным ответом является иммунный ответ ТН2. В других вариантах слизистый иммунный ответ включает увеличение продуцирования IgA.

В некоторых вариантах иммуногенные композиции, описанные в данном контексте, используют в качестве вакцин, при этом указанные композиции содержат иммунологически эффективное количество одного или более антигенов.

Антигены, предназначенные для применения в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, один или более следующих антигенов, перечисленных ниже, или антигенов из патогенов, также перечисленных ниже.

Бактериальные антигены.

Бактериальные антигены, пригодные для использования в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, белки, полисахариды, липополисахариды и везикулы внешней мембраны, выделенные и очищенные из бактерий. В некоторых вариантах бактериальные антигены включают бактериальные лизаты и инактивированные бактериальные составы. В других вариантах бактериальные антигены продуцируются при рекомбинантной экспрессии. В некоторых вариантах бактериальные антигены включают эпитопы, которые расположены на поверхности бактерий по крайней мере в течение одной стадии их жизненного цикла. Бактериальные антигены предпочтительно включают консервативные фрагменты для множества серотипов. В других вариантах бактериальные антигены включают антигены из одной или более бактерий, перечисленных ниже, а также некоторые специфические антигены, описанные ниже.

Neisseria meningitidis.

Антигены *Meningitidis* включают, но не ограничиваясь только ими, белки, сахараиды (включая полисахариды, олигосахариды, липоолигосахариды или липополисахариды) или везикулы внешней мембраны, выделенные из *N. Meningitidis* различных серогрупп, таких как А, С, W135, Y, X и/или В. В некоторых вариантах антигены белков *meningitidis* выбирают из адгезионных белков, автотранспортерных белков, токсинов, белков, связывающих Fe и мембранноассоциированных белков (предпочтительно общий белок внешней мембраны).

Streptococcus pneumoniae.

Антигены *Streptococcus pneumoniae* включают, но не ограничиваясь только ими, сахараиды (включая полисахариды и олигосахариды) и/или белки из *Streptococcus pneumoniae*. Сахарид может являться полисахаридом, размер которого зависит от способов его очистки из бактерии, или олигосахаридом, образующимся после фрагментации указанного полисахарида. В составе 7-валентного продукта PREVNAR™, например, 6 сахараидов присутствуют в виде интактных сахараидов и только 1 (серотип 18С) присутствует в виде олигосахарида. В некоторых вариантах сахараидные антигены выбирают из одного или более следующих пневмококковых серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С,

19A, 19F, 20, 22F, 23F и/или 33F. Иммуногенная композиция может включать множество серотипов, например 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или более серотипов. 7-валентная, 9-валентная, 10-валентная, 11-валентная и 13-валентная конъюгированные комбинации описаны в предшествующем уровне техники, как и 23-валентная неконъюгированная комбинация. Например, 10-валентная комбинация может включать сахараиды серотипов 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F и 23F. Например, 11-валентная комбинация может дополнительно включать сахарид серотип 3. 12-валентную комбинацию можно добавлять в 10-валентную комбинацию: серотипы 6A и 19A, 6A и 22F, 19A и 22F, 6A и 15B, 19A и 15B, г 22F и 15B, 13-валентную комбинацию можно добавлять в 11-валентную комбинацию: серотипы 19A и 22F, 8 и 12F, 8 и 15B, 8 и 19A, 8 и 22F, 12F и 15B, 12F и 19A, 12F и 22F, 15B и 19A, 15B и 22F и т.п. В некоторых вариантах антигены белков можно выбирать из белков, описанных в следующих документах: WO 98/18931, WO 98/18930, патент US № 6699703, патент US № 6800744, WO 97/43303, WO 97/37026, WO 02/079241, WO 02/34773, WO 00/06737, WO 00/06738, WO 00/58475, WO 2003/082183, WO 00/37105, WO 02/22167, WO 02/22168, WO 2003/104272, WO 02/08426, WO 01/12219, WO 99/53940, WO 01/81380, WO 2004/092209, WO 00/76540, WO 2007/116322, LeMieux и др., *Infect. Imm.*, т. 74, с. 2453-2456 (2006), Hoskins и др., *J. Bacteriol.*, т. 183, с. 5709-5717 (2001), Adamou и др., *Infect. Immun.*, т. 69, № 2, с. 949-958 (2001), Briles и др., *J. Infect. Dis.*, т. 182, с. 1694-1701 (2000), Talkington и др., *Microb. Pathog.*, т. 21, № 1, с. 17-22 (1996), Bethe и др., *FEMS Microbiol. Lett.*, т. 205, № 1, с. 99-104 (2001), Brown и др., *Infect. Immun.*, т. 69, с. 6702-6706 (2001), Whalen и др., *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, т. 43, с. 73-80 (2005), Jomaа и др., *Vaccine*, т. 24, № 24, с. 5133-5139 (2006). В других вариантах белки из *Streptococcus pneumoniae* можно выбирать из семейства полигистидиновой триады (PhtX), семейства связывающих холин белков (CbpX), укороченных форм CbpX, семейства LytX, укороченных форм LytX, химерных белков укороченный CbpX-укороченный LytX, пневмолизина (Ply), PspA, PsaA, Spl28, SpIOI, Spl30, Spl25, Spl33, субъединиц пневмококка *Streptococcus pneumoniae*.

Streptococcus pyogenes (стрептококки группы А).

Антигены стрептококков группы А включают, но не ограничиваясь только ими, белок, описанный в документе WO 02/34771 или WO 2005/032582 (включая GAS 40), гибридные фрагменты белков GAS M (включая описанные в документах WO 02/094851, в статьях Dale, *Vaccine*, т. 17, с. 193-200 (1999) и Dale, *Vaccine*, т. 14, № 10), с. 944-948), фибронектинсвязывающий белок (Sfb1), стрептококковый-гемаассоциированный белок (Shp) и стрептолизин S (SagA).

Moraxella catarrhalis.

Антигены моракселлы включают, но не ограничиваясь только ими, антигены, описанные в документах WO 02/18595 и WO 99/58562, антигены белков внешней мембраны (HMW-OMP), С-антиген и/или ЛПС.

Bordetella pertussis.

Антигены коклюша включают, но не ограничиваясь только ими, коклюшный голотоксин и филламентный гаммаглобулин (ГА) из бактерии *B. pertussis*, необязательно также комбинацию пертактина и/или агглютиногены 2 и 3.

Burkholderia.

Антигены *Burkholderia* включают, но не ограничиваясь только ими, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei* и *Burkholderia cepacia*.

Staphylococcus aureus.

Антигены стафилококка *Staph aureus* включают, но не ограничиваясь только ими, полисахарид и/или белок бактерии *S. aureus*. Полисахариды бактерии *S. aureus* включают, но не ограничиваясь только ими, капсулярные полисахариды типа 5 и типа 8 (CP5 и CP8), необязательно конъюгированные с нетоксичным рекомбинантным экзотоксином *A Pseudomonas aeruginosa*, таким как продукт StaphVAX™, полисахариды типа 336 (336PS), внутриклеточные адгезионные полисахариды (PIA, другое название PNAG). Белки *S. aureus* включают, но не ограничиваясь только ими, антигены поверхностных белков, инвазины (лейкоцидин, киназы, гиалуронидаза), поверхностные факторы, ингибирующие захват фагоцитов (капсула, белок А), каротиноиды, продукты каталазы, белок А, коагулаза, коагулирующий фактор и/или токсины, повреждающие мембрану (необязательно обезвреженные), которые лизируют мембраны эукариотических клеток (гемолизины, лейкотоксины, лейкоцидин). В некоторых вариантах антигены *S. aureus* можно выбирать из белков, описанных в заявках WO 02/094868, WO 2008/019162, WO 02/059148, WO 02/102829, WO 03/011899, WO 2005/079315, WO 02/077183, WO 99/27109, WO 01/70955, WO 00/12689, WO 00/12131, WO 2006/032475, WO 2006/032472, WO 2006/032500, WO 2007/113222, WO 2007/113223, WO 2007/113224. В других вариантах антигены из бактерии *S. aureus* можно выбирать из IsdA, IsdB, IsdC, SdrC, SdrD, SdrE, ClfA, ClfB, SasF, SasD, SasH (AdsA), Spa, EsaC, EsxA, EsxB, Emp, HlaH35L, CP5, CP8, PNAG, 336PS.

Staphylococcus epidermis.

Антигены стафилококка *S. epidermidis* включают, но не ограничиваясь только ими, ассоциированный со слизистой антиген (SAA).

Clostridium tetani (столбняк).

Антигены столбняка включают, но не ограничиваясь только ими, столбнячный токсин (СТ). В не-

которых вариантах указанные антигены используют в качестве белков-носителей в составе конъюгата с иммуногенными композициями по настоящему изобретению.

Clostridium perfringens.

Антигены включают, но не ограничиваясь только ими, токсин Epsilon из бактерии *Clostridium perfringens*.

Clostridium botulinum (ботулизм).

Антигены ботулизма включают, но не ограничиваясь только ими, антигены бактерии *C. botulinum*.

Cornynebacterium diphtheriae (дифтерия).

Антигены дифтерии включают, но не ограничиваясь только ими, дифтерийный токсин, предпочтительно обезвреженный, такой как CRM₁₉₇. Дополнительные антигены, способные модулировать, ингибировать или связываться с рибозилирующим АДФ, предназначены для использования в комбинациях/совместного введения/конъюгации с иммунологическими композициями по настоящему изобретению. В некоторых вариантах дифтерийные токсины используют в качестве белков-носителей.

Haemophilus influenzae B (Hib).

Антигены бактерии Hib включают, но не ограничиваясь только ими, сахаридный антиген Hib.

Pseudomonas aeruginosa.

Антигены синегнойной бактерии *Pseudomonas* включают, но не ограничиваясь только ими, эндотоксин А, белок Wzz, Р. ЛПС *aeruginosa*, ЛПС, выделенный из PAO1 (серотип O5) и/или белки внешней мембраны, включая белки внешней мембраны F (OprF).

Legionella pneumophila.

Бактериальные антигены получают из бактерии *Legionella pneumophila*.

Coxiella burnetii.

Бактериальные антигены получают из бактерии *Coxiella burnetii*.

Brucella.

Бактериальные антигены получают из бактерии *Brucella*, включая, но не ограничиваясь только ими, *B. abortus*, *B. canis*, *B. melitensis*, *B. neotomae*, *B. ovis*, *B. suis* и *B. pinnipediae*.

Francisella.

Бактериальные антигены получают из бактерии *Francisella*, включая, но не ограничиваясь только ими, *F. novicida*, *F. philomiragia* и *F. tularensis*.

Streptococcus agalactiae (стрептококк группы В).

Антигены стрептококка группы В включают, но не ограничиваясь только ими, белковый или сахаридный антиген, описаний в заявках WO 02/34771, WO 03/093306, WO 04/041157 или WO 2005/002619 (включая белки GBS 80, GBS 104, GBS 276 и GBS 322 и включая сахараиды серотипов Ia, Ib, Ia/c, II, III, IV, V, VI, VII и VIII).

Neisseria gonorrhoeae.

Антигены гонореи включают, но не ограничиваясь только ими, белок Por (или порин), такой как PorB (см. статью Zhu и др., Vaccine, т. 22, с. 660-669 (2004)), трансферинсвязывающий белок, такой как TbpA и TbpB (см. статью See Price и др., Infection and Immunity, т. 7, № 1. с. 277-283 (2004)), белок мутности (такой как Opa), белок, модифицируемый при восстановлении (Rmp), и другие составы на основе везикул внешней мембраны (OMV, см. статью Plante и др., J. Infectious Disease, т. 182, с. 848-855 (2000)), также см., например, заявки WO 99/24578, WO 99/36544, WO 99/57280, WO 02/079243).

Chlamydia trachomatis.

Антигены хламидии *Chlamydia trachomatis* включают, но не ограничиваясь только ими, антигены серотипов А, В, Ва и С (агенты трахомы, случай слепоты), серотипы L₁, L₂ и L₃ (связанные с бактерией *Lymphogranuloma venereum*) и серотипы D-K. В некоторых вариантах антигены бактерии *chlamydia trachomatis* включают, но не ограничиваясь только ими, антигены, описанные в документах WO 00/37494, WO 03/049762, WO 03/068811 или WO 05/002619, включая RepA (CT045), LcrE (CT089), ArtJ (CT381), DnaK (CT396), CT398, OmpH-like (CT242), L7/L12 (CT316), OmcA (CT444), AtosS (CT467), CT547, Eno (CT587), HrtA (CT823) и MurG (CT761).

Treponema pallidum (сифилис).

Антигены сифилиса включают, но не ограничиваясь только ими, антиген TmpA.

Haemophilus ducreyi (вызывающая венерическую язву).

Антигены бактерии *Ducreyi* antigens включают, но не ограничиваясь только ими, белок внешней мембраны (DsrA).

Enterococcus faecalis или *Enterococcus faecium*.

Антигены включают, но не ограничиваясь только ими, трисахаридный повторяющийся мотив или другие антигены бактерии *Enterococcus*.

Helicobacter pylori.

Антигены бактерии *H. pylori* включают, но не ограничиваясь только ими, Cag, Vac, Nap, HopX, HopY и/или антигены уреазы.

Staphylococcus saprophyticus.

Антигены включают, но не ограничиваясь только ими, гемагглютинин, ММ 160 кДа, бактерии *S.*

saprophyticus.

Yersinia enterocolitica.

Антигены включают, но не ограничиваясь только ими, ЛПС.

E. coli.

Антигены бактерии *E. coli* получают из энтеротоксигенной *E. coli* (ЕТЕС), энтероаггегативной *E. coli* (ЕАggЕС), диффузно-адгезивной *E. coli* (ДАЕС), энтеропатогенной *E. coli* (ЕРЕС), внекишечно-патогенной *E. coli* (ЕхРЕС) и/или энтерогемморагической *E. coli* (ЕНЕС). Антигены ЕхРЕС включают, но не ограничиваясь только ими, вспомогательный фактор колонизации (orf3526), orf353, белок бактериального Ig-подобного домена (группа 1) (orf405), orf1364, фактор-транспортер оттока липопротеинов внешней мембраны семейства NodT (orf1767), gspK (orf3515), gspJ (orf3516), сидерофоровый рецептор, зависящий от tonB (orf3597), фимбриальный белок (orf3613), црес-948, црес-1232, А-цепочечный предшественник фимбриального белка типа 1 (црес-1875), гомолог уар Н (црес-2820) и гемолизин А (геср-3768).

Bacillus anthracis (сибирская язва).

Антигены *B. anthracis* включают, но не ограничиваясь только ими, компоненты-А (летальный фактор (LF) и фактор отека (EF)), каждый из которых содержит общий компонент-В, известный в качестве защитного антигена (РА). В некоторых вариантах антигены бактерии *B. anthracis* необязательно обезвреживают.

Yersinia pestis (чума).

Антигены чумы включают, но не ограничиваясь только или, капсулярный антиген F1, ЛПС, V антиген бактерии *Yersinia pestis*.

Mycobacterium tuberculosis.

Антиген туберкулеза включает, но не ограничиваясь только ими, липопротеины, ЛПС, антигены BCG, гибридный белок антигена 85B (Ag85B), ESAT-6, необязательно присутствующий в виде катионных липидных везикул, антигены, связанные с изоцитрат-дегидрогеназой бактерии *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) и антигены MPT51.

Rickettsia.

Антигены включают, но не ограничиваясь только ими, белки внешней мембраны, включая белок внешней мембраны А и/или В (OmpB), ЛПС и поверхностный белковый антиген (SPA).

Listeria monocytogenes.

Бактериальные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены бактерии *Listeria monocytogenes*.

Chlamydia pneumonia.

Антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены, описанные в заявке WO 02/02606.

Vibrio cholera.

Антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены протеиназы, ЛПС, прежде всего липополисахариды бактерии *Vibrio cholerae* II, О-специфичные полисахариды O1 Inaba, антигены бактерии *V. cholera* 0139, антигены вакцины IEM108 и токсин *Zonula occludens* (Zot).

Salmonella typhi (брюшной тиф).

Антигены включают, но не ограничиваясь только ими, капсулярные полисахариды, предпочтительно конъюгаты (Vi, например var-TyVi).

Borrelia burgdorferi (болезнь Лайма).

Антигены включают, но не ограничиваясь только ими, липопротеины (такие как OspA, OspB, OspC и OspD), другие поверхностные белки, такие как белки, связанные с OspE (Erps), связывающиеся с декорином белки (такие как DbrA) и антигенно вариабельные белки VI, такие как антигены, связанные с P39 и P13 (интегральный мембранный белок, антигенный вариабельный белок VlsE).

Porphyromonas gingivalis.

Антигены включают, но не ограничиваясь только ими, белки внешней мембраны бактерии *P. gingivalis* (OMP).

Klebsiella.

Антигены включают, но не ограничиваясь только ими, белки внешней мембраны OMP, включая OMP А, или полисахарид, необязательно конъюгированный с столбнячным токсином.

Другие бактериальные антигены, используемые в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, капсулярные антигены, полисахаридные антигены и белковые антигены из любых источников, описанных выше. Другие бактериальные антигены, используемые в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, составы на основе белков внешней мембраны (OMV). Кроме того, другие бактериальные антигены, используемые в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, живые, ослабленные и/или очищенные варианты любых описанных выше бактерий. В некоторых вариантах бактериальные антигены, используемые в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, получают из грамотрицательных бактерий, а в других вариантах - из грамположительных бактерий. В других вариантах бактериальные антигены, используемые в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, получают из аэробных бактерий, а в других вариантах - из

анаэробных бактерий.

В некоторых вариантах любые из описанных выше бактериальных сахаридов (полисахаридов, ЛПС, LOS или олигосахаридов) конъюгированы с другим агентом или антигеном, таким как белок-носитель (например, CRM₁₉₇). В других вариантах указанные конъюгаты получают при прямом присоединении, т.е. при восстановительном аминировании карбонильных групп сахара, к аминогруппам белка. В еще одном варианте сахара конъюгированы через линкер, такой как сукцинамид или другие линкеры, описанные в книгах Bioconjugate Techniques (1996) и CRC, Chemistry of Protein Conjugation and Cross-Linking (1993).

В некоторых вариантах, пригодных для лечения или профилактики заболевания, вызванного инфекцией бактерией нейсерия, и связанных с ним заболеваний и нарушений, можно использовать рекомбинантные белки бактерии *N. Meningitidis*, пригодные для применения в иммуногенных композициях по настоящему изобретению и описанные в заявках WO 99/24578, WO 99/36544, WO 99/57280, WO 00/22430, WO 96/29412, WO 01/64920, WO 03/020756, WO 2004/048404 и WO 2004/032958. Указанные антигены можно использовать в отдельности или в комбинации. При комбинировании нескольких очищенных белков предпочтительно использовать смесь 10 или менее (например, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2) очищенных антигенов.

Прежде всего, пригодная комбинация антигенов для применения в иммуногенных композициях по настоящему изобретению описана в статье Giuliani и др., Proc Natl Acad Sci USA, т. 103, № 29, 10834-10839 (2006) и в заявке WO 2004/032958, и иммуногенная композиция может включать 1, 2, 3, 4 или 5 следующих компонентов: (1) белок 'NadA' (GNA1994 и NMB1994), (2) белок 'fHBP' ('741', LP2086, GNA1870 и NMB1870), (3) белок '936' (GNA2091 и NMB2091), (4) белок '953' (GNA1030 и NMB1030) и (5) белок '287' (GNA2132 и NMB2132). Другие возможные комбинации антигенов могут включать связывающийся с трансферрином белок (например, TbpA и/или TbpB) и антиген Hsf. Другие возможные очищенные антигены, пригодные для применения в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, включают белки, содержащие одну из следующих аминокислотных последовательностей: SEQ ID NO: 650, как описано в WO 99/24578, SEQ ID NO: 878, как описано в WO 99/24578, SEQ ID NO: 884, как описано в WO 99/24578, SEQ ID NO: 4, как описано в WO 99/36544, SEQ ID NO: 598, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 818, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 864, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 866, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 1196, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 1272, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 1274, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 1640, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 1788, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2288, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2466, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2554, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2576, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2606, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2608, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2616, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2668, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2780, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2932, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2958, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2970, как описано в WO 99/57280, SEQ ID NO: 2988, как описано в WO 99/57280 (каждая из приведенных выше аминокислотных последовательностей включена в настоящее описание в виде ссылки), или полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, гомология которого составляет: (а) 50% или более (например, 60, 70, 80, 90, 95, 99% или более) по сравнению с указанными последовательностями и/или (б) содержит фрагмент, по крайней мере, n последовательных аминокислотных остатков из указанных последовательностей, где n равно 7 или более (например, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 или более). Предпочтительные фрагменты по п.(б) включают эпитоп из родственной последовательности. В иммуногенные композиции можно включать более одного (например, 2, 3, 4, 5, 6) указанных полипептидов.

Антигены fHBP разделяются на три различных варианта (WO 2004/048404). Вакцина серогруппы N. Meningitidis на основе иммуногенных композиций по настоящему изобретению, включающая одно из соединений по настоящему изобретению, может включать один вариант fHBP, но обычно включает комбинацию двух или всех трех различных очищенных fHBP. Таким образом, иммуногенная композиция может включать комбинацию двух или трех различных очищенных fHBP, которые выбирают из следующих компонентов: (а) первый белок, включающий аминокислотную последовательность, гомология которой с последовательностью SEQ ID NO: 1 составляет, по крайней мере, а%, и/или включающий аминокислотную последовательность, состоящую из фрагмента, по крайней мере, x последовательных аминокислотных остатков из последовательности SEQ ID NO: 1, (б) второй белок, включающий аминокислотную последовательность, гомология которой с последовательностью SEQ ID NO: 2 составляет, по крайней мере, b%, и/или включающий аминокислотную последовательность, состоящую из фрагмента, по крайней мере, y последовательных аминокислотных остатков из последовательности SEQ ID NO: 2, и/или (с) третий белок, включающий аминокислотную последовательность, гомология которой с последовательностью SEQ ID NO: 3 составляет, по крайней мере, с%, и/или включающий аминокислотную последовательность, состоящую из фрагмента, по крайней мере, z последовательных аминокислотных остатков из последовательности SEQ ID NO: 3.

SEQ ID NO: 1

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAECT
 YGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDVIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFTQ
 EQIQDSEHSGKMKVAKRQFRIGDIAGEHTSFDKLPPEGGRATYRGTAFGSDDAGGK
 LTYTIDFAAKQGNKGIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEK
 GSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRHIGLAAKQ

SEQ ID NO: 2

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAECT
 YGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDVIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQI
 EKINNPDKIDSLINQRSFLVSLGGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKL
 TYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEEK
 TYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

SEQ ID NO: 3

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDSIPQNGTLTSAQGAECTFK
 AGKDNLSLNTGKLNKDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVAL
 QIEKINNPDKTDSLINQRSFLVSLGGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNGR
 LHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEEK
 GTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ.

Число a равно по крайней мере 85, например, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или более. Число b равно по крайней мере 85, например, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или более. Число c равно по крайней мере 85, например, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или более. Величины a, b и c не зависят друг от друга.

Число x равно по крайней мере 7, например, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250. Число y равно по крайней мере 7, например, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250. Число z равно по крайней мере 7, например, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250. Величины x, y и z не зависят друг от друга. В некоторых вариантах иммуногенные композиции по настоящему изобретению включают липидированный белок(ки) fHBP, например, по N-концевому цистеину. В других вариантах они не являются липидированными.

Пригодная иммуногенная композиция по настоящему изобретению включает очищенные белки и содержит смесь следующих компонентов: (1) первый полипептид, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, (2) второй полипептид, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и (3) третий полипептид, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6 (см. документы Giuliani и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, т. 103, № 29, с. 10834-10839 (2006)) и WO 2004/032958. Пригодная иммуногенная композиция по настоящему изобретению включает очищенные белки и содержит смесь следующих компонентов: (1) первый полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, гомология которой с последовательностью SEQ ID NO: 4 составляет, по крайней мере, a%, (2) второй полипептид, включающий аминокислотную последовательность, гомология которой с последовательностью SEQ ID NO: 5 составляет, по крайней мере, b%, и/или (в) третий полипептид, включающий аминокислотную последовательность, гомология которой с последовательностью SEQ ID NO: 5 составляет, по крайней мере, c%.

SEQ ID NO: 4

MASPDVKSADTLSPKPAAPVVSEKETEAKEDAPQAGSQGGGAPSAQGGQD
 MAAVSEENTGNNGAAATDKPKNEDEGAQNMPQNAADTDSLTPNHTPASNMP
 AGNMENQAPDAGESEQPANQPDMAANTADGMQGGDDPSAGGENAGNTAAQGTN
 QAENNQTAGSQNPASSTNPSATNSGGDFGRITNVGNSVVIDGPSQNTLTHCKGD
 SCSGNNFLDEEVQLKSEFEKLSADKISNYKKDKGKNDGKNDKFKVGLVADSVQM
 KGINQYHIFYPKPTSFARFRRSARSRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTG

HSGNIFAPEGNRYRLTYGAEKLPGGSYALRVQGEPSKGEMLAGTAVYNGEVLH
 FHTENGRPSRGRFAAKVDFGSKSVDGIIDSGDGLHMGTKFKAAIDGNGFKG
 TWTENGGDVSQKFGYPAGEEVAGKYSYRPTDAEKGFGVFAGKKEQDGS
 GGATYKVDHEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAKRDGKIDITIPV
 ANLQSGSQHFTDHLKSADIFDAAQYDIRFVSTKFNFNKGLVSDGNLTMHG
 KTAPVKLKAKEFNQYQSPMAKTEVCGGDFSTIDRTKWGVVDYLVNVGMTKSV
 RIDIQIEAAKQ

SEQ ID NO: 5

MVSAVIGSAAVGAKSAVDRRTGAQTDDNVMALRIETTARSYLQRNNQT
 KGYTPQISVVGYNRHLLLLGQVATEGEKQFVGGIARSEQAAEGVYNYITVASLP
 RTAGDIAGDTWNTSKVRATLLGISPATQARVKIVTYGNVTVVMGILTPPEQAQI
 TQKVSTTVGVQKVITLYQNYVQRGSGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKG
 LQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEV
 DGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFAQTEIQDSEHSGKMAKRQFRIGDIAGENT
 SFDKLPPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLTYTIDFAAKQGGNGKIEHLKSPENVDL
 AAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIR
 HIGLAAKQ

SEQ ID NO: 6

ATNDDDVKKAATVAIAAAYNNGQEINGFKAGETIYDIDEDGTITKKDATA
 ADVEADDFKGLGLKVVNTLTKTVNENKQNVDAKVKAAESEIEKLTTKLADT
 DAALADTDAALDATTNALNKLGENITFAEETKTNIVKIDEKLEAVADTVDKH
 AEAFNDIADSLDETNTKADEAVKTANEAKQTAETKQNVDAKVKAAETAAGK
 AEAAAGTANTAADKAEVAAKVTDIKADIATNKDNIKKANSADVYTREESDS
 KFVRIDGLNATTEKLDTRLASAEKSIADHDTRLNGLDKTVSDLRKETRQGLAEQ
 AALSGLFQPYNVG.

Бактериальные везикулярные антигены.

Иммуногенные композиции по настоящему изобретению могут включать везикулы внешней мембраны. Указанные везикулы внешней мембраны можно получать из множества патогенных бактерий и использовать их в качестве антигенных компонентов в составе иммуногенных композиций по настоящему изобретению. Везикулы, пригодные для применения в качестве антигенных компонентов в составе указанных иммуногенных композиций, включают любые протеолипосомальные везикулы, полученные при разрушении внешней мембраны бактерии, при этом получают везикулы, включающие белковые компоненты внешней мембраны. Указанный термин включает OMV (так называемые "пузырьки"), микровезикулы (MV, см., например, WO 02/09643) и "нативные" OMV (NOMV, см., например, статью Katial и др., *Infect. Immun.*, т. 70, с. 702-707 (2002)). Иммуногенные композиции по настоящему изобретению, включающие везикулы одной или более патогенных бактерий, можно использовать для лечения или профилактики инфекции, вызванной указанной патогенной бактерией, или связанных с ней заболеваний и нарушений.

MV и NOMV являются природными везикулами, которые образуются самопроизвольно в процессе роста бактерии и высвобождаются в культуральную среду. MV получают при культивировании бактерии, такой как нейсерия, в бульонной культуральной среде, при отделении целых клеток от меньших по размеру MV в бульонной культуральной среде (например, при фильтровании или низкоскоростном центрифугировании, при этом осаждаются только клетки, а меньшие по размеру везикулы остаются в среде), затем выделяют MV из не содержащей клетки среды (например, при фильтровании, фракционировании или агрегации MV с последующим высокоскоростным центрифугированием, при этом получают осадок MV). Штаммы, пригодные для получения MV, обычно выбирают в зависимости от количества MV, продуцируемых в культуре (см., например, патент US № 6180111 и заявку WO 01/34642, в которых описана бактерия *Neisseria* с высоким уровнем продуцирования MV).

Искусственные OMV получают из бактерий, и можно получать при обработке ПАВ (например, дезоксихололатом) или не-ПАВ (см., например, WO 04/019977). Способы получения пригодных составов на основе OMV подробно описаны в предшествующем уровне техники. Способы получения OMV включают обработку бактерий ПАВ на основе соли желчной кислоты (например, солями литохолевой кислоты, хенодезоксихолевой кислотой, урсодезоксихолевой кислотой, дезоксихолевой кислотой, холевой кислотой, урсохолевой кислотой и т.п., в присутствии дезоксихолата натрия (EP 0011243 и Fredriksen и др., *NIPH Ann.*, т. 14, № 2, с. 67-80 (1991)), что является предпочтительным для обработки нейсерии) при достаточно высоком pH, чтобы исключить выпадение ПАВ в осадок (см., например, WO 01/91788). Согласно другим методикам обработку в основном проводят в отсутствие ПАВ (см., например, WO

04/019977), т.е. используют другие методы, такие как обработка ультразвуком, гомогенизация, микрофлюидизация, кавитация, осмотический шок, измельчение, френч-пресс, смешивание и т.п. При получении OMV в отсутствие ПАВ или в присутствии его небольшого количества полученные из нейсерии OMV могут удерживать пригодные антигены, такие как NspA. Таким образом, в методике можно использовать буферный раствор для экстракции OMV, содержащий приблизительно 0,5% дезоксихолата, например, приблизительно 0,2, приблизительно 0,1, менее 0,05 или 0%.

Пригодный способ получения OMV описан в заявке WO 05/004908 и вместо высокоскоростного центрифугирования включает ультрафильтрацию неочищенных OMV. Способ может включать стадию ультрацентрифугирования после стадии ультрафильтрации.

В настоящем изобретении можно использовать везикулы, полученные из любых патогенных штаммов, таких как *Neisseria meningitidis*. Везикулы *Neisseria meningitidis* серогруппы В включают любой серотип (например, 1, 2a, 2b, 4, 14, 15, 16 и т.п.), любой сероподтип и любой иммунотип (например, L1, L2, L3, L3,3,7, L10 и т.п.). Менигококки можно получать из любых пригодных линий, включая гиперинвазивные и гипервирулентные линии, например, любые из следующих 7 гипервирулентных линий: подгруппа I, подгруппа III, подгруппа IV 1, комплекс ET 5, комплекс ET 37, кластер A4, линия 3. Указанные линии были детектированы методом мультилокусного электрофореза (MLEE), но для классификации менигококков также использовали мультилокусное типирование последовательностей (MLST), например ET 37 комплекс был идентифицирован как комплекс ST 11 с использованием MLST, комплекс ET 5 является комплексом ST-32 (ET-5), линия 3 является комплексом ST 41/44 и т.п. Везикулы можно получать из штаммов одного из следующих подтипов: P1.2, P1.2,5, P1.4, P1.5, P1.5,2, P1.5,c, P1.5c,10, P1.7,16, P1.7,16b, P1.7h,4, P1.9, P1.15, P1.9,15, P1.12,13, P1.13, P1.14, P1.21,16, P1.22,14.

Везикулы, включенные в иммуногенные композиции по настоящему изобретению, можно получать из патогенных штаммов дикого типа, таких как штаммы *N. Meningitidis* или из мутантных штаммов. Например, в заявке WO 98/56901 описаны составы везикул, полученных из *N.meningitidis* с модифицированным геном *fur*. В заявке WO 02/09746 описано, что экспрессия *nspA* должна регулироваться с возрастанием активности в присутствии сопутствующих нокаутных мутантов *rogA* и *cps*. Другие нокаутные мутанты *N.meningitidis*, пригодные для получения OMV, описаны в заявках WO 02/0974, WO 02/062378 и WO 04/014417. В заявке WO 06/081259 описаны везикулы, в которых fHBP регулируется с увеличением активности. В статье Claassen и др., т. 14, № 10, с. 1001-1008 (1996) описано получение везикул из штаммов, модифицированных для экспрессии 6 различных подтипов *PorA*. Можно также использовать мутантную нейсерии с низким уровнем эндотоксина, которую получают при выключении генов ферментов, принимающих участие в биосинтезе ЛПС (см., например, заявку WO 99/10497 и статью Steeghs и др., т. 20, с. 6937-6945 (2001)). В настоящем изобретении можно использовать указанные и другие мутанты.

Таким образом, штаммы *N. Meningitidis* серогруппы В, включенные в иммуногенные композиции по настоящему изобретению, в некоторых вариантах могут экспрессировать более одного подтипа *PorA*. Ранее были получены шестивалентный и девятивалентный штаммы *PorA*. Этот штамм может экспрессировать 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 подтипов *PorA*: P1.7,16, P1.5-1,2-2, P1.19,15-1, P1.5-2,10, P1.12 1,13, P1.7-2,4, P1.22,14, P1.7-1,1 и/или P1.18-1,3,6. В других вариантах штамм может регулироваться со снижением экспрессии *PorA*, например, в которых количество *PorA* снижается по крайней мере на 20% (например, >30, >40, >50, >60, >70, >80, >90, >95% и т.п.); или даже совсем отсутствует по сравнению с уровнями дикого типа (например, в отношении штамма H44/76, как описано в заявке WO 03/105890).

В некоторых вариантах штаммы *N. Meningitidis* серогруппы В могут сверхэкспрессировать (по сравнению с соответствующим штаммом дикого типа) определенные белки. Например, штаммы могут сверхэкспрессировать белок NspA, белок 287 (описанный в заявке WO 01/52885 под названиями NMB2132 и GNA2132), один или более белков fHBP (описанные в заявке WO 06/081259 и в патенте U.S. 2008/0248065 под названиями белок 741, NMB1870 и GNA1870), TbpA и/или TbpB (WO 00/25811), супероксид Cu, Zn дисмутаза (WO 00/25811) и т.п.

В некоторых вариантах штаммы *N. Meningitidis* серогруппы В могут включать одну или более нокаутных и/или сверхэкспрессирующих мутаций.

Предпочтительные гены для регуляции со снижением активности и/или с исключением гена включают: (а) *Cps*, *CtrA*, *CtrB*, *CtrC*, *CtrD*, *FrpB*, *GalE*, *HtrB/MsbB*, *LbpA*, *LbpB*, *LpxK*, *Opa*, *Opc*, *PilC*, *PorB*, *SiaA*, *SiaB*, *SiaC*, *SiaD*, *TbpA* и/или *TbpB* (см. заявку WO 01/09350), (б) *CtrA*, *CtrB*, *CtrC*, *CtrD*, *FrpB*, *GalE*, *HtrB/MsbB*, *LbpA*, *LbpB*, *LpxK*, *Opa*, *Opc*, *PhoP*, *PilC*, *PmrE*, *PmrF*, *SiaA*, *SiaB*, *SiaC*, *SiaD*, *TbpA* и/или *TbpB* (см. заявку WO 02/09746), (в) *ExbB*, *ExbD*, *gmpM*, *CtrA*, *CtrB*, *CtrD*, *GalE*, *LbpA*, *LbpB*, *Opa*, *Opc*, *PilC*, *PorB*, *SiaA*, *SiaB*, *SiaC*, *SiaD*, *TbpA* и/или *TbpB* (см. заявку WO 02/062378) и (г) *CtrA*, *CtrB*, *CtrD*, *FrpB*, *Opa*, *Opc*, *PilC*, *PorB*, *SiaD*, *SynA*, *SynB* и/или *SynC* (см. заявку WO 04/014417).

При использовании мутантного штамма в некоторых вариантах он может характеризоваться наличием одного или более, или всех, следующих свойств: (1) регулируется со снижением активности или с исключением гена *LgtB* и/или *GalE* для укорочения менингококкового липоолигосахарида (ЛОС), (2) регулируется с увеличением активности *TbpA*, (3) регулируется с увеличением активности *Hsf*, (4) регулируется с увеличением активности *Omp85*, (5) регулируется с увеличением активности *LbpA*, (6) регу-

лируется с увеличением NspA, (7) нокаутный PоrA, (8) регулируется со снижением активности или с исключением гена FrpB, (9) регулируется со снижением активности или с исключением гена Opa, (10) регулируется со снижением активности или с исключением гена Opc, (11) комплекс с отсутствием гена cps. Укороченный ЛОС может не включать эпитоп сиалиллакто-N-неотетраозы, например ЛОС со сниженным содержанием галактозы. ЛОС может не содержать α -цепь.

Если ЛОС присутствует в везикуле, то везикулу можно обработать таким образом, чтобы связать ЛОС с белком (конъюгация внутри везикулы, см. заявку WO 04/014417).

Иммуногенные композиции по настоящему изобретению могут включать смеси везикул из разных штаммов. Например, в заявке WO 03/105890 описана вакцина, включающая мультивалентные менигококковые везикулярные композиции, включающие первую везикулу из менигококкового штамма серотипа, который преобладает в данной стране (в которой будет использована вакцина), и вторую везикулу из менигококкового штамма, серотип которого не распространен в данной стране. В заявке WO 06/024946 описаны пригодные комбинации различных везикул. В некоторых вариантах можно использовать комбинацию везикул из штаммов каждого из иммунотипов L2 и L3.

Антигены на основе везикул можно получить из других серогрупп N. Meningitidis, в отличие от серогруппы B (например, в заявке WO 01/91788 описан способ получения с использованием серогруппы A). Иммуногенные композиции по настоящему изобретению могут включать везикулы, полученные из других серогрупп, в отличие от серогруппы B (например, A, C, W135 и/или Y) и из других бактериальных патогенов, в отличие от нейсерии.

Вирусные антигены.

Вирусные антигены, пригодные для применения в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, инактивированные (или убитые) вирусы, ослабленные вирусы, составы расщепленных вирусов, составы очищенных субъединиц, вирусные белки, которые можно выделить из вирусов и очистить, и вирусоподобные частицы (ВПЧ). В некоторых вариантах вирусные антигены получают из вирусов, выращенных в клеточной культуре или на другом субстрате. В других вариантах вирусные антигены экспрессируются из рекомбинантных конструкций. В некоторых вариантах вирусные антигены предпочтительно включают эпитопы, расположенные на поверхности вируса в течение по крайней мере одной стадии его жизненного цикла. Вирусные антигены предпочтительно включают консервативные последовательности для множества серотипов или изолятов. Вирусные антигены, пригодные для применения в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, антигены из одного или более вирусов, перечисленных ниже, а также специфические антигены, также приведенные ниже.

Ортомиксовирус.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены ортомиксовируса, такие как вирусы гриппа A, B и C. В некоторых вариантах антигены из ортомиксовируса выбирают из одного или более вирусных белков, включающих гемагглютинин (HA), нейраминидазу (NA), нуклеопротеин (NP), матричный белок (M1), мембранный белок (M2), один или более компонентов транскриптазы (PB1, PB2 и PA). В других вариантах вирусные антигены включают HA и NA. В некоторых вариантах антигены вируса гриппа получают из интерпандемических (ежегодных) штаммов вируса гриппа, а в других вариантах антигены вируса гриппа получают из штаммов, вызывающих пандемию и пандемическую вспышку (т.е. из штаммов вируса гриппа, включающего новый гемагглютинин по сравнению с гемагглютинином циркулирующих в данное время штаммов, или из штаммов вируса гриппа, которые являются патогенными для птиц и могут переноситься горизонтально на популяцию человека, или штаммов вируса гриппа, патогенных для человека).

Парамиксовирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены из парамиксовирусов, таких как пневмовирусы (РСВ), парамиксовирус, вирус парагриппа (ВПГ), метапневмовирусы и морбилливирусы (вирус кори).

Пневмовирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены пневмовируса, такого как респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), бычий респираторно-синцитиальный вирус, вирус пневмонии мыши и вирус ринотрахеита индюшек. Предпочтительным пневмовирусом является РСВ. В некоторых вариантах антигены пневмовируса выбирают из одного или более следующих белков, включающих поверхностные белки слияния (F), гликопротеины (G) и малый гидрофобный белок (SH), матричные белки M и M2, нуклеокапсидные белки N, P и L и неструктурные белки NS1 и NS2. В других вариантах антигены пневмовируса включают F, G и M. В некоторых вариантах антигены пневмовируса получают из химерных вирусов, таких как, например, химерные вирусы РСВ/ВПГ, содержащие компоненты обоих вирусов РСВ и ВПГ.

Парамиксовирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены парамиксовируса, такого как вирус парагриппа типа 1-4 (PIV), вирусы паротита, сендай, симиан 5, вирус парагриппа крупного рогатого скота, вирус Нипа, вирус Генипа и вирус Ньюкасла. В некоторых вариантах парамиксовирусом

является ВПГ или вирус кори. В некоторых вариантах антигены парамиксовирусов выбирают из одного или нескольких белков: гемагглютинин-нейраминидаза (HN), белки слияния F1 и F2, нуклеопротеин (NP), фосфопротеин (P), большой белок (L) и матричный белок (M). В других вариантах белки парамиксовирусов включают HN, F1 и F2. В некоторых вариантах антигены парамиксовирусов получают из химерных вирусов, таких как, например, химерные вирусы РСВ/ВПГ, содержащие компоненты обоих вирусов РСВ и ВПГ. Коммерческие вакцины против вируса паротита включают живой ослабленный вирус паротита, в моновалентной форме или в комбинации с вакцинами против кори и краснухи. В других вариантах парамиксовирусом является вирус Нипа или вирус Генипа и антигены выбирают из одного или более следующих белков: гибридный белок (F), гликопротеин (G), матричный белок (M), нуклеокапсидный белок (N), большой белок (L) и фосфопротеин (P).

Поксвирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены поксвируса, такого как вирус оспы человека, включая, но не ограничиваясь только ими, вирулентные и маловирулентные формы.

Метапневмовирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены метапневмовируса, такого как метапневмовирус человека (МПВч) и птичий метапневмовирус (МПВп). В некоторых вариантах антигены метапневмовируса выбирают из одного или более следующих белков, включающих поверхностные белки слияния (F), гликопротеин (G) и малый гидрофобный белок (SH), матричные белки M и M2, нуклеокапсидные белки N, P и L. В других вариантах антигены метапневмовируса включают F, G и M. В некоторых вариантах антигены метапневмовируса получают из химерных вирусов.

Морбилливирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены морбилливируса, такого как вирус кори. В некоторых вариантах антигены морбилливируса выбирают из одного или более следующих белков, включающих гемагглютинин (H), гликопротеин (G), фактор слияния (F), большой белок (L), нуклеопротеин (NP), фосфопротеин полимеразы (P) и матричный белок (M). Коммерческие вакцины против вируса кори включают живой ослабленный вирус кори, обычно в комбинации с вакцинами против паротита и краснухи.

Пикорнавирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены пикорнавируса, такого как энтеровирусы, риновирусы, гепатнавирус, кардиовирус и афтовирусы. В некоторых вариантах антигены получают из энтеровируса, в то время как в других вариантах энтеровирусом является полиовирус. В еще одном варианте антигены получают из риновируса. В некоторых вариантах антигены встраивают в вирусоподобные частицы (ВПЧ).

Энтеровирус.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены энтеровируса, такого как полиовирус типа 1, 2 или 3, вирус Коксаки А типа 1-22 и 24, вирус Коксаки В типа 1-6, вирус ЕСНО типа 1-9, 11-27 и 29-34 и энтеровирус 68-71. В некоторых вариантах антигены получают из энтеровирусов, в то время как в других вариантах энтеровирусом является полиовирус. В некоторых вариантах антигены вируса энтеровируса выбирают из одного или более следующих капсидных белков VP0, VP1, VP2, VP3 и VP4. Коммерческие вакцины против полиовируса включают инактивированную полиовакцину (ИПВ) и пероральную вакцину против полиовируса (ППВ). В некоторых вариантах антигены встраивают в вирусоподобные частицы.

Буньявирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены буньявируса, такого как вирус калифорнийского энцефалита, вирус флеботомной лихорадки, такой как вирус лихорадки долины Рихт, наировирус, такой как вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки.

Риновирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены риновируса. В некоторых вариантах антигены риновируса выбирают из одного или более следующих капсидных белков VP0, VP1, VP2, VP3 и VP4. В некоторых вариантах антигены встроены в вирусоподобные частицы (ВПЧ).

Гепарнавирус.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены гепарнавируса, такого как, например, вирус гепатита А (ВГА). Коммерческие вакцины против ВГА включают вакцину, содержащую инактивированный ВГА.

Тогавирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены из тогавируса, такого как рубивирус, альфавирус и артеривирус. В некоторых вариантах антигены получают из рубивируса, такого как, например, вирус краснухи. В некоторых вариантах антигены тогавируса выбирают из белков E1, E2, E3, С, NSP-1, NSPO-2, NSP-3 или NSP-4. В других вариантах антигены тогавируса выбирают из белков E1, E2 или E3. Коммерческие вакцины против вируса краснухи включают живые адаптированные к холоду вирусы, обычно в комбинации с вакцинами против вируса паротита и кори.

Флавивирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены флавивируса, такого как вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), вирус денге (тип 1, 2, 3 или 4), вирус желтой лихорадки, вирус японского энцефалита, вирус киасанаруской лесной болезни, вирус энцефалита западного Нила, вирус энцефалита Сент-Луис, вирус весенне-летнего русского энцефалита, вирус энцефалита Повассана. В некоторых вариантах антигены флавивирусов выбирают из белков PrM, M, C, E, NS-1, NS-2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b и NS5. В других вариантах антигены флавивирусов выбирают из белков PrM, M и E. Коммерческие вакцины против ВКЭ включают инактивированный вирус. В некоторых вариантах антигены встроены в вирусоподобные частицы (ВПЧ).

Пестивирус.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены пестивируса, такого как вирус диареи крупного рогатого скота (ВДКС), вирус классической лихорадки (ВКЛ) или болезни Бордера (ББ).

Гепаднавирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены гепаднавируса, такого как вирус гепатита В. В некоторых вариантах антигены гепаднавируса выбирают из поверхностных антигенов (L, M и S), ядерных антигенов (НВс, НВе). Коммерческие вакцины против ВГВ включают субъединичные вакцины, включающие белок поверхностного антигена S.

Вирус гепатита С.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены вируса гепатита С (ВГС). В некоторых вариантах антигены ВГС выбирают из одного или более полипротеинов E1, E2, E1/E2, NS3/45, ядерного полипротеина NS3/45, ядерных пептидов и/или пептидов из неструктурных участков. В некоторых вариантах антигены вируса гепатита С включают одно или более следующих соединений: белки ВГВ E1 и/или E2, гетеродимерные комплексы E1/E2, ядерные белки и неструктурные белки, или фрагменты указанных антигенов, при этом неструктурные белки необязательно можно модифицировать, чтобы исключить ферментативную активность, но сохранить иммуногенность. В некоторых вариантах антигены встроены в вирусоподобные частицы (ВПЧ).

Рабдовирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены рабдовируса, такого как вирус бешенства и везикуловир. Антигены рабдовируса выбирают из гликопротеина (G), нуклеопротеина (N), большого белка (L), неструктурных белков (NS). Коммерческие вакцины против вируса бешенства включают убитый вирус, культивированный на диплоидных клетках человека или эмбриональных гемолитических клетках легкого.

Калицивирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены калицивируса, такого как вирус Норуолк и вирусы, подобные вирусу Норуолк, такие как гавайский вирус и вирус Снежной горы. В некоторых вариантах антигены встроены в вирусоподобные частицы (ВПЧ).

Коронавирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены коронавируса, вируса атипичной пневмонии, респираторный коронавирус человека, птичий инфекционный бронхит, мышинный вирус гепатита и вирус трансмиссионного гастроэнтерита свиней (TGEV). В некоторых вариантах антигены коронавируса выбирают из поверхностных белков (S), оболочки (E), матричного белка (M), нуклеокапсида (N) и гликопротеина-гемагглютининэстеразы (ГЭ). В некоторых вариантах антиген коронавируса получают из вируса атипичной пневмонии. В других вариантах коронавирус получают из антигена вируса атипичной пневмонии, как описано в заявке WO 04/92360.

Ретровирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены ретровируса, такого как онковирус, лентивирус и сдумавирус. В некоторых вариантах антигены онковируса получают из изолятов Т-клеточного лейкоза человека HTLV-1, HTLV-2 или HTLV-5. В других вариантах антигены лентивируса получают из ВИЧ-1 или ВИЧ-2. В некоторых вариантах антигены получают из подтипов ВИЧ-1 (или таксонов), включая, но не ограничиваясь только ими, подтипы ВИЧ-1 (или таксоны) А, В, С, D, F, G, H, J, K, O. В других вариантах антигены получают из циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ-1 (CRF), включая, но не ограничиваясь только ими, А/В, А/Е, А/Г, А/Г/І и т.п. В некоторых вариантах антигены ретровируса выбирают из белков gag, pol, env, tax, tat, rex, rev, nef, vif, vpr и vpr. В других вариантах антигены ВИЧ выбирают из белков gag (p24gag и p55gag), env (gp160 и gp41), pol, tat, nef, rev, vpr, минибелков (предпочтительно p55gag и gp140v). В некоторых вариантах антигены ВИЧ выбирают из одного или более следующих штаммов: HIV_{IIIb}, HIV_{SF2}, HIV_{LAV}, HIV_{LAI}, HIV_{MN}, HIV-1_{CM235}, HIV-1_{US4}, HIV-1_{SF162}, HIV-1_{TV1}, HIV-1_{MJ4}. В других вариантах антигены выбирают из эндогенных ретровирусов человека, включающих, но не ограничиваясь только ими, HERV-K ("старый" HERV-K и "новый" HERV-K).

Реовирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены реовируса, такого как орторевовирус, ротавирус, орбивирус или колтивирус. В некоторых вариантах антигены реовируса выби-

рают из структурных белков $\lambda 1$, $\lambda 2$, $\lambda 3$, $\mu 1$, $\mu 2$, $\sigma 1$, $\sigma 2$ или $\sigma 3$, или неструктурных белков σNS , μNS или $\sigma 1s$. В других вариантах антигены реовируса получают из ротавируса. В некоторых вариантах антигены реовируса выбирают из VP1, VP2, VP3, VP4 (или продукта расщепления VP5 и VP8), NSP1, VP6, NSP3, NSP2, VP7, NSP4 или NSP5. В других вариантах антигены ротавируса включают VP4 (или продукт расщепления VP5 и VP8) и VP7.

Парвовирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены парвовируса, такого как парвовирус B19. В некоторых вариантах антигены парвовируса выбирают из VP-1, VP-2, VP-3, NS-1 и NS-2. В других вариантах антигеном парвовируса является капсидный белок VP1 или VP-2. В некоторых вариантах антигены встроены в вирусоподобные частицы (ВПЧ).

Вирус дельтагепатита (ВДГ).

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены ВДГ, прежде всего δ -антиген из ВДГ.

Вирус гепатита E (ВГЕ).

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены ВГЕ.

Вирус гепатита G (HGV).

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены HGV.

Вирус герпеса человека.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены вируса герпеса человека, такого как, например, вирус простого герпеса (ВПГ), вирус ветряной оспы (ВВО), вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6 (ВГЧ6), вирус герпеса человека 7 (ВГЧ7) и вирус герпеса человека 8 (ВГЧ8). В некоторых вариантах антигены вируса герпеса человека выбирают из промежуточных белков (α), ранних белков (β) и поздних белков (γ). В некоторых вариантах антигены ВПГ получают из штаммов ВПГ-1 или ВПГ-2. В других вариантах антигены ВПГ выбирают из гликопротеинов gB, gC, gD и gH, белка слияния (gB) или белков, нераспознаваемых иммунной системой (gC, gE или gI). В некоторых вариантах антигены ВВО выбирают из ядерных, нуклеокапсидных, белков оболочки и внешней оболочки. Коммерческая вакцина против ВВО включает живой ослабленный ВВО. В некоторых вариантах антигены ВЭБ выбирают из ранних антигенных белков (EA), вирусных капсидных антигенов (BKA) и гликопротеинов мембранного антигена (MA). В некоторых вариантах антигены ЦМВ выбирают из капсидных белков, гликопротеинов (таких как gB и gH) и белков внешней оболочки. В других вариантах антигены ЦМВ выбирают из одного или более следующих белков: pp65, IE1, gB, gD, gH, gL, gM, gN, gO, UL128, UL129, gUL130, UL150, UL131, UL33, UL78, US27, US28, RL5A, RL6, RL10, RL11, RL12, RL13, UL1, UL2, UL4, UL5, UL6, UL7, UL8, UL9, UL10, UL11, UL14, UL15A, UL16, UL17, UL18, UL22A, UL38, UL40, UL41A, UL42, UL116, UL119, UL120, UL121, UL124, UL132, UL147A, UL148, UL142, UL144, UL141, UL140, UL135, UL136, UL138, UL139, UL133, UL135, UL148A, UL148B, UL148C, UL148D, US2, US3, US6, US7, US8, US9, US10, US11, US12, US13, US14, US15, US16, US17, US18, US19, US20, US21, US29, US30 и US34A. Антигены ЦМВ также могут являться гибридными белками, включающими один или более белков ЦМВ, таких как, например, pp65/IE1 (см. статью Reap и др., Vaccine, т. 25, с. 7441-7449 (2007)). В некоторых вариантах антигены встроены в вирусоподобные частицы (ВПЧ).

Паповавирусы.

Вирусные антигены включают, но не ограничиваясь только ими, антигены паповавирусов, таких как вирусы папилломы и вирусы полиомы. В некоторых вариантах вирусы папилломы человека (ВПЧ) включают вирусы серотипов 1, 2, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 41, 42, 47, 51, 57, 58, 63 и 65. В некоторых вариантах антигены ВПЧ получают из серотипов 6, 11, 16 или 18. В других вариантах антигены ВПЧ выбирают из капсидных белков (L1) и (L2), или E1-E7, или их гибридных белков. В некоторых вариантах антигены ВПЧ встроены в вирусоподобные частицы (ВПЧ). В некоторых вариантах вирусы полиомы включают вирусы ВК и ЖК. В других вариантах антигены вируса полиомы выбирают из VP1, VP2 или VP3.

Аденовирусы.

Антигены включают антигены аденовируса. В некоторых вариантах антигены аденовируса получают из аденовируса серотипа 36 (Ad-36). В других вариантах антиген получают из белка или пептида, белка оболочки Ad-36 или его фрагмента (см. заявку WO 2007/120362).

Кроме того, предлагаются антигены, композиции, способы и микробы, описанные в книгах Vaccines, 4-е изд., под ред. Plotkin и Orenstein (2004), Medical Microbiology, 4-е изд., под ред. Murray и др. (2002), Virology, 3-е изд., под ред. W.K. Joklik (1988), Fundamental Virology, 2-е изд., под ред. B.N. Fields и D.M. Knipe (1991), которые можно использовать для описания иммуногенных композиций по настоящему изобретению.

Грибковые антигены.

Грибковые антигены, пригодные для применения в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, антигены из одного или более грибов, пере-

численных ниже.

Грибковые антигены получают из дерматофитов, включающих *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum canis*, *Microsporum distortum*, *Microsporum equinum*, *Microsporum gypsum*, *Microsporum nanum*, *Trichophyton concentricum*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton gypseum*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *T. verrucosum* var. *album*, var. *discooides*, var. *ochraceum*, *Trichophyton violaceum* и/или *Trichophyton faviforme*, и грибковые патогены получают из следующих грибов: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus sydowi*, *Aspergillus flavatus*, *Aspergillus glaucus*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Candida albicans*, *Candida enolase*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida stellatoidea*, *Candida kusei*, *Candida parakwsei*, *Candida lusitanae*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Cladosporium carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum clavatum*, *Histoplasma capsulatum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Microsporidia*, *Encyphalitozoon* spp., *Septata intestinalis* и *Enterocytozoon bieneusi*; the less common are *Brachiola* spp., *Microsporidium* spp., *Nosema* spp., *Pleistophora* spp., *Trachipleistophora* spp., *Vittaforma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Pneumocystis carinii*, *Pythium insidiosum*, *Pityrosporum ovale*, *Sacharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces pombe*, *Scedosporium apiospermum*, *Sporothrix schenckii*, *Trichosporon beigelii*, *Toxoplasma gondii*, *Penicillium marneffeii*, *Malassezia* spp., *Fonsecaea* spp., *Wangiella* spp., *Sporothrix* spp., *Basidiobolus* spp., *Conidiobolus* spp., *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Absidia* spp., *Mortierella* spp., *Cunninghamella* spp., *Saksenaia* spp., *Alternaria* spp., *Curvularia* spp., *Helminthosporium* spp., *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Monolinia* spp., *Rhizoctonia* spp., *Paecilomyces* spp., *Pithomyces* spp. и *Cladosporium* spp.

В некоторых вариантах способ получения грибкового антигена заключается в экстракции солюбилизированной фракции и отделении от нерастворимой фракции клеток гриба, стенки которых удалены практически полностью или, по крайней мере, частично, при этом указанный способ включает следующие стадии: получение живых грибковых клеток, получение грибковых клеток, стенки которых удалены практически полностью или, по крайней мере, частично, разрушение грибковых клеток, стенки которых удалены практически полностью или, по крайней мере, частично, получение нерастворимой фракции и экстракцию и отделение солюбилизированной фракции от нерастворимой фракции.

Антигены/патогены простейших.

Антигены/патогены простейших, пригодные для применения в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, антигены из одного или более следующих простейших: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayatanensis* и *Toxoplasma*.

Растительные антигены/патогены.

Растительные антигены/патогены, пригодные для применения в иммуногенных композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими, антигены из *Ricinus communis*.

Антигены ЗППП.

В некоторых вариантах иммуногенные композиции по настоящему изобретению включают один или более антигенов возбудителя заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП). В некоторых вариантах указанные антигены обеспечивают профилактику ЗППП, таких как хламидия, генитальный герпес, гепатит (такой как ВГС), генитальные кондиломы, гонорея, сифилис и/или венерическая язва. В других вариантах указанные антигены можно использовать для лечения ЗППП, таких как хламидия, генитальный герпес, гепатит (такой как ВГС), генитальные кондиломы, гонорея, сифилис и/или венерическая язва. Указанные антигены получают из одного или более вирусных или бактериальных возбудителей ЗППП. В некоторых вариантах антигены вирусных возбудителей ЗППП получают из ВИЧ, вируса простого герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2), вируса папилломы человека (ВПЧ) и вируса гепатита (ВГС). В других вариантах антигены бактериальных возбудителей ЗППП получают из *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *E. coli* и *Streptococcus agalactiae*. Примеры специальных антигенов, полученных из указанных патогенов, описаны выше.

Антигены респираторных заболеваний.

В некоторых вариантах иммуногенные композиции по настоящему изобретению включают один или более антигенов, полученных из патогенов, вызывающих респираторные заболевания. Например, указанные респираторные антигены получают из респираторного вируса, такого как ортомиксовирус (вирус гриппа), пневмовирус (РСВ), парамиксовирус (ВПП), морбилливирусы (корь), тогавирусы (краснуха), ВВО и коронавирусы (вирус атипичной пневмонии). В некоторых вариантах респираторные антигены получают из бактерий, вызывающих респираторные заболевания, таких как, например, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetella pertussis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bacillus anthracis* и *Moraxella catarrhalis*. Примеры специфических антигенов, полученных из указанных патогенов, описаны выше.

Антигены вакцин для детей.

В некоторых вариантах иммуногенные композиции по настоящему изобретению включают один или

более антигенов, пригодных для лечения детей. Термин "дети" обозначает детей возрастом обычно менее приблизительно 3 лет, или менее приблизительно 2 лет, или приблизительно менее 1 года. Педиатрические антигены вводят многократно в течение 6 месяцев, 1, 2 или 3 лет. Антигены для детей получают из вируса, который поражает популяцию детей, и/или вируса, к которому чувствительна популяция детей. Вирусные антигены для детей включают, но не ограничиваясь только ими, ортомиксовирус (вирус гриппа), пневмовирус (PCV), парамиксовирус (ВПГ и паротит), морбилливирус (корь), тогавирус (краснуха), энтеровирус (полиомиелит), ВГВ, коронавирусы (атипическая пневмония) и вирус ветряной оспы (ВВО), вирус Эпштейна-Барра. Бактериальные антигены для детей включают антигены, полученные из одной или более бактерий *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* группа А), *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium tetani* (столбняк), *Corynebacterium diphtheriae* (дифтерит), *Haemophilus influenzae B* (Hib), *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* группа В) и *E. coli*. Примеры специальных антигенов, полученных из указанных патогенов, описаны выше.

Антигены, пригодные для лечения пожилых и субъектов с пониженным иммунитетом.

В некоторых вариантах иммуногенные композиции по настоящему изобретению включают один или более антигенов, пригодных для лечения пожилых и субъектов с пониженным иммунитетом. Чтобы повысить иммунный ответ на антигены-мишени, может возникнуть необходимость вакцинировать указанных субъектов чаще, более высокими дозами или с использованием составов с адьювантами. Антигены, которые являются мишенями для пожилых людей и субъектов с пониженным иммунитетом, включают антигены, полученные из одного или более следующих патогенов: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* группа А), *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium tetani* (столбняк), *Corynebacterium diphtheriae* (дифтерия), *Haemophilus influenzae B* (Hib), *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* группа В), *Enterococcus faecalis*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, ортомиксовирус (вирус гриппа), пневмовирус (PCV), парамиксовирус (ВПГ и паротит), морбилливирус (корь), тогавирус (краснуха), энтеровирус (полиомиелит), HBV, коронавирусы (атипичная пневмония) и вирус ветряной оспы (ВВО), вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ). Примеры специальных антигенов, полученных из указанных патогенов, описаны выше.

Антигены, пригодные для лечения подростков.

В некоторых вариантах иммуногенные композиции по настоящему изобретению включают один или более антигенов, пригодных для лечения подростков. Подросткам необходимо усилить действие ранее введенных им антигенов для детей. Антигены для детей, пригодные для лечения подростков, описаны выше. Кроме того, подросткам следует вводить антигены, полученные из патогенов ЗППП, чтобы обеспечить защитный или лечебный иммунитет перед началом половой активности. Антигены ЗППП, пригодные для применения у подростков, описаны выше.

Опухолевые антигены.

В некоторых вариантах опухолевый антиген или раковый антиген используют в комбинации с иммуногенными композициями по настоящему изобретению. В некоторых вариантах опухолевыми антигенами являются пептидсодержащие опухолевые антигены, такие как полипептидные опухолевые антигены или гликопротеиновые опухолевые антигены. В других вариантах опухолевыми антигенами являются сахаридсодержащие опухолевые антигены, такие как гликолипидные опухолевые антигены или ганглиозидные опухолевые антигены. В некоторых вариантах опухолевым антигеном является полинуклеотидсодержащий опухолевый антиген, который экспрессирует полипептидсодержащий опухолевый антиген, например вектор РНК или вектор ДНК, такие как плазмидная ДНК.

Опухолевыми антигенами, пригодными для применения в комбинации с иммуногенными композициями по настоящему изобретению, является чрезвычайно широкий спектр соединений, таких как: (а) полипептидсодержащие опухолевые антигены, включая полипептиды (содержащие, например, 8-20 аминокислотных остатков, хотя можно использовать и полипептиды другого размера), липополипептиды и гликопротеины, (б) сахаридсодержащие опухолевые антигены, включая полисахариды, муцины, ганглиозиды, гликолипиды и гликопротеины, и (в) полинуклеотиды, экспрессирующие полипептиды.

В некоторых вариантах опухолевыми антигенами являются, например: (а) полноцепные соединения, ассоциированные с раковыми клетками, (б) их гомологи и модифицированные формы указанных соединений, включая соединения с делециями, вставками и/или заменами аминокислотных остатков, и (в) их фрагменты. В других вариантах опухолевые антигены получают в рекомбинантной форме. В некоторых вариантах опухолевые антигены включают, например, рестрикционные антигены класса I, распознаваемые лимфоцитами CD8+, или рестрикционные антигены класса II, распознаваемые лимфоцитами CD4+.

В некоторых вариантах опухолевые антигены включают, но не ограничиваясь только ими: (а) антигены рака семенников, такие как семейства полипептидов NY-ESO-1, SSX2, SCP1, а также RAGE, BAGE, GAGE и MAGE, например GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 и MAGE-12 (которые можно использовать, например, для лечения меланомы, опухоли легкого, головы и шеи, немелкоклеточной карциномы легкого, рака молочной железы, желудочно-кишечного тракта и

желчного пузыря), (б) мутированные антигены, например p53 (связанный с различными солидными опухолями, например колоректальным раком, раком легкого, головы и шеи), p21/Ras (связанный, например, с меланомой, раком поджелудочной железы и колоректальным раком), CDK4 (связанный, например, с меланомой), MUM1 (связанный, например, с меланомой), каспазу-8 (связанную, например, с раком головы и шеи), CIA 0205 (связанный, например, с раком желчного пузыря), HLA-A2-R1701, β -катенин (связанный, например, с меланомой), TCR (связанный, например, с Т-клеточной лимфомой не-Ходжкина), BCR-abl (связанный, например, с хроническим миелогенным лейкозом), триоза-фосфатизомеразу, KIA 0205, CDC-27 и LDLR-FUT, (в) сверхэкспрессирующиеся антигены, например галектин 4 (связанный, например, с колоректальным раком), галектин 9 (связанный, например, с болезнью Ходжкина), протеиназу 3 (связанную, например, с хроническим миелогенным лейкозом), WT 1 (связанный, например, с различными лейкозами), карбоангидразу (связанную, например, с раком почки), альдолазу А (связанную, например, с раком легкого), PRAME (связанный, например, с меланомой), HER-2/neu (связанный, например, с раком молочной железы, раком ободочной кишки, раком легкого и раком яичников), α -фетопротейн (связанный, например, с гепатомой), KSA (связанный, например, с колоректальным раком), гастрин (связанный, например, с раком поджелудочной железы и желудка), катализирующий теломеразу белок, MUC-1 (связанный, например, с раком молочной железы и раком яичников), G-250 (связанный, например, с почечно-клеточной карциномой), p53 (связанный, например, с раком молочной железы и ободочной кишки) и карциноэмбрионический антиген (связанный, например, с раком молочной железы, раком легкого и раком желудочно-кишечного тракта, такими как колоректальный рак), (г) родственные антигены, например антигены дифференциации меланоцитов меланомы, такие как MART-1/Melan A, gp100, MC1R, рецептор меланоцит-стимулирующего гормона, тирозиназа, белок-1, родственный тирозиназе/TRP1, и белок-2, родственный тирозиназе/TRP2 (связанный, например, с меланомой), (д) антигены, связанные с предстательной железой, такие как PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, связанные, например, с раком предстательной железы, (е) идиотипы иммуноглобулинов (связанные, например, с миеломой и В-клеточной лимфомой), и (ж) другие опухолевые антигены, такие как полипептид- и сахаридсодержащие антигены, включающие: (1) гликопротеины, такие как сиалил Tn и сиалил Le^x (связанные, например, с раком молочной железы и колоректальным раком), различные муцины, гликопротеины, присоединенные к белкам-носителям (например, MUC-1 присоединен KLN), (2) липополипептиды (например, MUC-1, присоединенный к липидному остатку), (3) полисахариды (например, синтетический гексасахарид Globo H), присоединенные к белку-носителю (например, к KLN), (4) ганглиозиды, такие как GM2, GM12, GD2, GD3 (связанные, например, с раком мозга, легкого и меланомой), которые также присоединены к белкам-носителям (например, с KLN).

В некоторых вариантах опухолевые антигены включают, но не ограничиваясь только ими, p15, Nom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигены вируса Эпштейна-Барра, EBNA, антигены вируса папилломы человека (ВПЧ), включая E6 и E7, антигены вируса гепатита человека В и С, антигены Т-клеточного лимфотропного вируса, TSP-180, pl85erbB2, pl80erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, p16, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29/BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68/KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (Mac-2 связывающий белок/связанный с циклотропином С белок), TAAL6, TAG72, TLP, TPS и т.п.

Полинуклеотидсодержащие антигены, используемые в комбинации с иммуногенными композициями по настоящему изобретению, включают полинуклеотиды, кодирующие полипептидные опухолевые антигены, такие как перечисленные выше. В некоторых вариантах полинуклеотидсодержащие антигены включают, но не ограничиваясь только ими, векторы ДНК или РНК, такие как плазмидные векторы (например, pCMV), способные экспрессировать полипептидные опухолевые антигены *in vivo*.

В некоторых вариантах опухолевые антигены получают из мутированных или модифицированных компонентов клетки. После модификации компоненты клетки уже не выполняют своих обычных функций, и, таким образом, может наблюдаться неконтролируемый рост клеток. Примеры модифицированных компонентов клетки включают, но не ограничиваясь только ими, *ras*, p53, Rb, модифицированный белок, кодируемый геном опухоли Вильямса, убиквитин, муцин, белок, кодируемый генами DCC, APC и MCC, а также рецепторы и рецепторно-подобные структуры, такие как *neu*, рецептор гормона щитовидной железы, рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGF), инсулиновый рецептор, рецептор эпидермального фактора роста (EGF) и рецептор колониестимулирующего фактора (CSF).

Кроме того, бактериальные и вирусные антигены можно использовать в комбинации с иммуногенными композициями по настоящему изобретению для лечения рака. В некоторых вариантах белки-носители, такие как CRM₁₉₇, столбнячный токсин или антиген *Salmonella typhimurium*, можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения рака. Лечение рака антигенным комбинированным способом характеризуется повышенной эффективностью и биодоступностью по сравнению с существующими способами лечения.

В некоторых вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение

формулы (I-A), включают капсулярные сахараиды *Neisseria meningitidis* по крайней двух серогрупп А, С, W135 и Y. В других вариантах указанные вакцины дополнительно включают антиген из одного или более следующих источников: (а) *N. Meningitidis* серогруппы В, (б) *Haemophilus influenzae* типа В и/или (в) *Streptococcus pneumoniae*.

В некоторых вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *N. Meningitidis* серогруппы С, W135 и Y. В других вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *N. Meningitidis* серогруппы А, С, W135 и Y. В некоторых вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *N. Meningitidis* серогруппы В, С, W135 и Y. В других вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *N. Meningitidis* серогруппы А, В, С, W135 и Y. В некоторых вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *N. Meningitidis* серогруппы С, W135 и Y. В других вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *H. influenzae* типа В и антиген *N. Meningitidis* серогруппы С, W135 и Y. В других вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *H. influenzae* типа В и антиген *N. Meningitidis* серогруппы А, С, W135 и Y. В некоторых вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *N. Meningitidis* серогруппы В, С, W135 и Y. В других вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *N. Meningitidis* серогруппы А, В, С, W135 и Y. В некоторых вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *S. pneumoniae* и антиген *N. Meningitidis* серогруппы С, W135 и Y. В других вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *S. pneumoniae* и антиген *N. Meningitidis* серогруппы А, С, W135 и Y. В некоторых вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *S. pneumoniae* и антиген *N. Meningitidis* серогруппы В, С, W135 и Y. В других вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *S. pneumoniae* и антиген *N. Meningitidis* серогруппы А, В, С, W135 и Y. В некоторых вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *H. influenzae* типа В, *S. pneumoniae* и антиген *N. Meningitidis* серогруппы С, W135 и Y. В других вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I-A), включают антиген *H. influenzae* типа В, *S. pneumoniae* и антиген *N. Meningitidis* серогруппы А, С, W135 и Y. В некоторых вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I), включают антиген *H. influenzae* типа В, *S. pneumoniae* и антиген *N. Meningitidis* серогруппы В, С, W135 и Y. В других вариантах иммуногенные композиции, содержащие по крайней мере одно соединение формулы (I), включают антиген *H. influenzae* типа В, *S. pneumoniae* и антиген *N. Meningitidis* серогруппы А, В, С, W135 и Y.

Наборы.

В настоящем изобретении предлагаются также упаковки или наборы, включающие один или более контейнеров, содержащих соединение формул (I-A)-(XVI), пригодное для лечения или профилактики заболевания или нарушения, связанного с Toll-подобными рецепторами. В других вариантах указанные фармацевтические упаковки или наборы включают один или более контейнеров, содержащих соединение формул (I-A)-(XVI), пригодное для лечения или профилактики заболевания или нарушения, связанного с Toll-подобными рецепторами, и один или более контейнеров, содержащих дополнительное лекарственное средство, включающее, но не ограничиваясь только ими, перечисленные выше. В некоторых вариантах указанные фармацевтические упаковки или наборы необязательно содержат инструкции по введению соединений формул (I-A)-(XVI), как описано в настоящем контексте. В других вариантах таких наборов соединение формулы (I-A)-(XVI) присутствует в форме вакцинной композиции, как описано в настоящем описании, и необязательно содержит шприц для введения субъекту вакцинной композиции.

Способы лечения, профилактики субъектов и способы введения вакцин.

Иммуногенные композиции по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с вакцинами для повышения иммуногенности вакцин или если иммуногенная композиция включает один или более антигенов, то иммуногенную композицию можно использовать в качестве вакцины. Таким образом, в одном варианте иммуногенные композиции по настоящему изобретению можно использовать в способе повышения или усиления иммунного ответа млекопитающих, при этом указанный способ заключается в том, что включает стадию введения эффективного количества иммуногенной композиции по настоящему изобретению. Иммунный ответ предпочтительно является предпочтительно защитным и предпочтительно включает гуморальный и/или клеточный иммунитет. Указанный способ может усилить вторичный иммунный ответ.

В некоторых вариантах настоящего изобретения иммуногенные композиции по настоящему изобретению можно использовать в качестве лекарственного средства, например, для повышения или усиления иммунного ответа в организме млекопитающих.

В других вариантах настоящего изобретения иммуногенные композиции по настоящему изобретению можно использовать для получения лекарственного средства, предназначенного для повышения

иммунного ответа в организме млекопитающих.

В настоящем изобретении предлагается также устройство для доставки, предварительно заполненное иммуногенной композицией по настоящему изобретению.

При повышении иммунного ответа млекопитающих с использованием указанных применений и способов можно снизить или даже предотвратить инфицирование млекопитающего патогенами, включающими антиген, содержащийся в составе иммуногенной композиции или вводимый в комбинации с иммуногенными композициями. К млекопитающим предпочтительно относится человек, но также, например, крупный рогатый скот, свиньи, куры, кошки или собаки, т.к. патогены по настоящему изобретению могут поражать множество видов животных. Если вакцина предназначена для профилактики, то человек предпочтительно является ребенком (т.е. младенцем или ясельного возраста) или подростком, а если вакцина предназначена для лечения, то человек предпочтительно является подростком или взрослым. Детскую вакцину можно вводить взрослым, например, для оценки безопасности, дозировки, иммуногенности и т.п.

Один способ оценки эффективности лечения включает мониторинг патогенной инфекции после введения иммуногенных композиций по настоящему изобретению. Другой способ оценки эффективности профилактики включает мониторинг иммунных ответов на системном уровне (такой как мониторинг уровней выработки IgG1 и IgG2a) и/или мукозальном уровне (таком как мониторинг уровня выработки IgA) против антигенов, включенных или вводимых в комбинации с иммуногенными композициями по настоящему изобретению после введения иммуногенной композиции (и антигена при раздельном введении). Обычно антигенспецифичный иммунный ответ антител в сыворотке определяют после иммунизации, но до предварительной сенсibilизации, в то время как антигенспецифичный иммунный ответ антител в слизистой оценивают после иммунизации и после предварительной сенсibilизации.

Другой способ оценки иммуногенности иммуногенных композиций по настоящему изобретению, в которых антиген является белком, заключается в экспрессии белков рекомбинантным методом для анализа сыворотки или слизистых секретов в организме пациента методом иммуноблоттинга и/или микроанализа. Положительная реакция между белком и образцом пациента свидетельствует об усилении у пациента иммунного ответа на исследуемый белок. Указанный способ можно также использовать для идентификации иммунодоминантных антигенов и/или эпитопов среди белковых антигенов.

Эффективность иммуногенных композиций можно оценивать также *in vivo* при предварительной сенсibilизации соответствующих животных моделями патогенами-возбудителями исследуемых инфекций.

Иммуногенные композиции по настоящему изобретению обычно вводят непосредственно субъекту. Прямую доставку осуществляют при парентеральной инъекции (например, подкожно, внутривенно, внутримышечно или в интерстициальное пространство ткани), на слизистые, например, ректально, перорально (например, в виде таблеток, спреев), вагинально, местным способом, внутрикожно или чрескожно, интраназально, в глаза, уши, внутрилегочно или другим мукозальным способом.

Иммуногенные композиции можно использовать для индукции системного и/или мукозального иммунитета, предпочтительно для индукции повышенного системного и/или мукозального иммунитета.

Предпочтительно повышенный системный и/или мукозальный иммунитет проявляется в повышении иммунных ответов TH1 и/или TH2. Предпочтительно повышенный иммунный ответ включает повышение выработки IgG1, и/или IgG2a, и/или IgA.

Дозу можно вводить в виде однократной дозы или многократной дозы. Многократные дозы используют при первичной и/или вторичной иммунизации. При многократной дозировке различные дозы можно вводить одинаковыми или различными способами, например при первичной иммунизации парентеральным способом, а вторичной - мукозальным способом, при первичной иммунизации - мукозальным способом, а вторичной иммунизации - парентеральным способом и т.п. Многократные дозы обычно вводят с интервалом по крайней мере 1 неделю (например, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель, приблизительно 10 недель, приблизительно 12 недель, приблизительно 14 недель, приблизительно 16 недель и т.п.).

Иммуногенные композиции по настоящему изобретению, включающие один или более антигенов или используемые в комбинации с одним или более антигенами, можно использовать для лечения детей и взрослых. Таким образом, возраст пациента может составлять менее 1 года, 1-5 лет, 5-15 лет или по крайней мере 55 лет. Предпочтительными пациентами для введения таких иммуногенных композиций являются пожилые люди (например, старше 50 лет, старше 60 лет и предпочтительно старше 65 лет), дети (например, менее 5 лет), госпитализированные пациенты, медицинские работники, вооруженная охрана и военные, беременные женщины, хронические больные или пациенты со сниженным иммунитетом. Иммуногенные композиции являются пригодными не только для перечисленных групп, а их можно использовать для всего населения.

Иммуногенные композиции по настоящему изобретению, включающие один или более антигенов или используемые в комбинации с одним или более антигенами, можно вводить пациентам практически одновременно (например, в процессе одной консультации врача или визита в медицинский центр или центр вакцинации) с другими вакцинами, например одновременно с вакцинами против кори, эпидемиче-

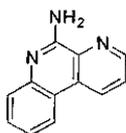
ского паротита, краснухи, тривакцины против кори, паротита и краснухи, ветряной оспы, против кори, паротита, краснухи и ветряной оспы, дифтерии, столбняка, коклюша, КДС, конъюгированной вакцины против вируса *H. influenzae*, типа В, инактивированного полиомиелита, гепатита, конъюгированной вакцины против менингита (такой как тетравалентная вакцина А С W135 Y), респираторно-синцитиального вируса и т.п.

Примеры

Следующие примеры представлены для иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают его объем. В примерах описаны соединения формулы (I-A) по настоящему изобретению и получение указанных соединений.

Получение аналогов бензо[f][1,7]-нафтиридин-5-амина.

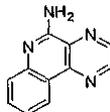
Пример 1. Бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-бромпиколионитрила (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетраakis(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водн. раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали твердое вещество белого цвета.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 9,04 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 6,65 (ушир., 2H), LRMS [M+H] 196,1.

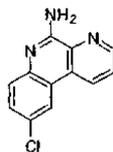
Пример 2. Пиразино[2,3-с]хинолин-5-амин



Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-хлорпиразин-2-карбонитрила (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетраakis(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водн. раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-50% этилацетат в гексане, при этом получали продукт в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 9,14 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 6,77 (ушир., 2H), LRMS [M+H] 197,1.

Пример 3. 9-Хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. трет-Бутиловый эфирный эфир 2-бром-4-хлорфенилкарбаминовой кислоты.

В раствор 2-бром-4-хлоранилина (1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,2 М) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли 1 М NaHMDS (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли раствор ди-трет-бутиловый эфир дикарбоната в тетрагидрофуране. Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Растворитель упаривали и реакцию останавливали при добавлении 0,1н. водного HCl. Водную суспензию дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали продукт в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 2. трет-Бутиловый эфирный эфир 4-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

трет-Бутиловый эфирный эфир 2-бром-4-хлорфенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии

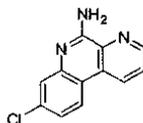
1) (1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,5 экв.), дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (5%) и ацетат натрия (4,5 экв.) смешивали в диоксане (0,2 М) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до КТ, разбавляли эфиром, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-10% этилацетат в гексане, при этом получали трет-бутиловый эфир эфир 4-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

Стадия 3. 9-Хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор трет-бутиловый эфир эфир 4-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 2) (1,0 экв.) и 3-бромпиколинонитрила (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетраakis(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-50% этилацетат в гексане, затем проводили рехроматографию (элюент: 0-5% метанол в дихлорметане), при этом получали продукт в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 9,08 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,86-7,89 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,78 (ушир., 2H), LRMS [M+H] 230,1.

Пример 4. 8-Хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. трет-Бутиловый эфир эфир 2-бром-5-хлорфенилкарбаминовой кислоты.

В раствор 2-бром-5-хлоранилина (1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,2 М) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли 1 М NaHMDS (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли раствор ди-трет-бутиловый эфир дикарбоната в тетрагидрофуране. Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Растворитель упаривали и реакцию останавливали при добавлении 0,1н. водного раствора HCl. Водную суспензию дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали продукт в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 2. трет-Бутиловый эфир эфир 5-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

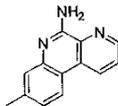
трет-Бутиловый эфир эфир 2-бром-5-хлорфенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 1) (1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,5 экв.), дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (5%) и ацетат натрия (4,5 экв.) смешивали в диоксане (0,2 М) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до КТ, разбавляли эфиром, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали трет-бутиловый эфир эфир 5-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

Стадия 3. 8-Хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор трет-бутилового эфир 5-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученного на стадии 2) (1,0 экв.) и 3-бромпиколинонитрила (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали в смеси с тетраakis(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% метанол в дихлорметане, при этом получали промежуточный продукт, который затем перемешивали в смеси с горячим 10% этилацетатом в гексане, фильтровали и сушили, при этом получали чистый продукт в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 9,03 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,85-7,88 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,94 (ушир., 2H), LRMS [M+H] 230,1.

Пример 5. 8-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. трет-Бутиловый эфир 2-бром-5-метилфенилкарбаминовой кислоты.

В раствор 2-бром-5-метиланилина (1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,2 М) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли 1 М NaHMDS (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната в тетрагидрофуране. Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Растворитель упаривали и реакцию останавливали при добавлении 0,1н. водного раствора HCl. Водную суспензию дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат/гексан, при этом получали продукт в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 2. трет-Бутиловый эфир 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

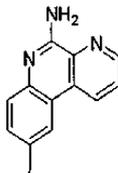
трет-Бутиловый эфир 2-бром-5-метилфенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 1) (1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,5 экв.), дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (5%) и ацетат натрия (4,5 экв.) смешивали в диоксане (0,2 М) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до КТ, разбавляли эфиром, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-8% эфира в гексане, при этом получали трет-бутиловый эфир 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

Стадия 3. 8-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор трет-бутиловый эфир 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 2) (1,0 экв.) и 3-бромпиколинонитрила (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетракис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-40% этилацетат в дихлорметане, при этом получали очищенный продукт в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 8,98 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,79-7,82 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,6 (ушир., 2H), 2,45 (s, 3H), LRMS: [M+H] 210,1.

Пример 6. 9-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. трет-Бутиловый эфир 2-бром-4-метилфенилкарбаминовой кислоты.

В раствор 2-бром-4-метиланилина (1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,2 М) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли 1 М NaHMDS (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната в тетрагидрофуране. Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Растворитель упаривали и реакцию останавливали при добавлении 0,1н. водного раствора HCl. Водную суспензию дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали продукт в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 2.

трет-Бутиловый эфир 4-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

трет-Бутиловый эфир 2-бром-4-метилфенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 1) (1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,5 экв.), дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (5%) и ацетат натрия (4,5 экв.) смешивали в диоксане (0,2 М) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до КТ, разбавляли эфиром, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-

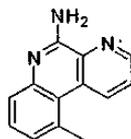
8% эфира в гексане, при этом получали трет-бутиловый эфир 4-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

Стадия 3. 9-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор трет-бутилового эфира 4-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 2) (1,0 экв.) и 3-бромпиколинонитрил (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали в смеси с тетракис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% метанол в дихлорметане, при этом получали промежуточный продукт, который затем перемешивали в смеси с горячим этилацетатом, фильтровали и сушили, при этом получали очищенный продукт в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 9,02 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80-7,84 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,5 (ушир., 2H), 2,48 (s, 3H), LRMS: [M+H] 210,2.

Пример 7. 10-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. трет-Бутиловый эфир 2-бром-3-метилфенилкарбаминовой кислоты.

В раствор 2-бром-3-метиланилина (1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,2 М) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли 1 М NaHMDS (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната в тетрагидрофуране. Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Растворитель упаривали и реакцию останавливали при добавлении 0,1н. водного раствора HCl. Водную суспензию дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали продукт в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 2. трет-Бутиловый эфир 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

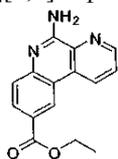
трет-Бутиловый эфир 2-бром-3-метилфенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 1) (1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,5 экв.), дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (5%) и ацетат натрия (4,5 экв.) смешивали в диоксане (0,2 М) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до КТ, разбавляли эфиром, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-10% эфир в гексане, при этом получали трет-бутиловый эфир 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

Стадия 3. 10-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор трет-бутилового эфира 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 2) (1,0 экв.) и 3-бромпиколинонитрила (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетракис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-40% этилацетат в толуоле, при этом получали промежуточный продукт, который затем перемешивали в смеси с горячим 10% этилацетатом в гексане, фильтровали и сушили, при этом получали очищенный продукт в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 9,22 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,82-7,85 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,6 (ушир., 2H), 2,98 (s, 3H), LRMS: [M+H] 210,2.

Пример 8. Этиловый эфир 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-9-карбоновой кислоты



Стадия 1. Этиловый эфир 3-бром-4-(трет-бутоксикарбониламино)бензойной кислоты.

В раствор 4-амино-3-бромбензойной кислоты (1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,2 М) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли 1 М NaHMDS (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната в тетрагидрофуране. Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Растворитель упаривали и реакцию останавливали при добавлении 0,1н. водного раствора HCl.

Водную суспензию дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали продукт в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 2. Этиловый эфир 4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты.

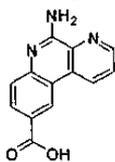
Этиловый эфир 3-бром-4-(трет-бутоксикарбониламино)бензойной кислоты (полученный на стадии 1) (1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,5 экв.), дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (5%) и ацетат натрия (4,5 экв.) смешивали в диоксане (0,2 М) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до КТ, разбавляли эфиром, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-10% эфира в гексане, при этом получали этиловый эфир 4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты.

Стадия 3. Этиловый эфир 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-9-карбоновой кислоты.

Раствор этилового эфира 4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты (полученный на стадии 2) (1,0 экв.) и 3-бромпиколилонитрила (1,0 экв.) в смеси толуол/этанол (10:1, 0,23 М) смешивали с тетракис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и безводным карбонатом калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-40% этилацетат в толуоле, при этом получали промежуточный продукт в виде твердого вещества, который затем перемешивали в смеси с горячим 10% этилацетатом в гексане, фильтровали и сушили, при этом получали очищенный продукт в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 9,11 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,89-7,92 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 4,38 (q, 2H), 1,40 (t, 3H), LRMS: [M+H] 268,2.

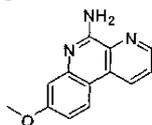
Пример 9. 5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота



Этиловый эфир 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-9-карбоновой кислоты (пример 8) (1,0 экв.) смешивали с 1н. NaOH (2,0 экв.) в этаноле (0,12 М). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 36 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток суспендировали в воде и доводили pH до нейтрального значения с использованием 5% водного раствора лимонной кислоты. Суспензию центрифугировали (2500 об/мин, 5 мин) и супернатант удаляли. Полученное твердое вещество ресуспендировали в воде на мешалке вортекс, центрифугировали (2500 об/мин, 5 мин) и супернатант удаляли. Стадии ресуспендирования, центрифугирования и удаления супернатанта повторяли с использованием горячего метанола, горячего этилацетата и эфира, при этом получали очищенный продукт в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (DMCO): δ 12,86 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,88-7,91 (dd, 1H), 7,56-7,59 (m, 3H), LRMS: [M+H] 240,1.

Пример 10. 8-Метоксибензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 2-Бром-5-метоксианилин.

Раствор 1-бром-4-метокси-2-нитробензола (1,0 экв.), порошкообразного железа (3,0 экв.) и концентрированной HCl (1,04 экв.) смешивали в этаноле (0,64 М) и кипятили с обратным холодильником. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч и растворитель упаривали. Полученное твердое вещество разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Водный слой трижды экс-

трагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-15% этилацетат в гексане, при этом получали продукт в виде масла.

Стадия 2. трет-Бутиловый эфир 2-бром-5-метоксифенилкарбаминовой кислоты.

В раствор 2-бром-5-метоксианилина (1,0 экв.) (полученный на стадии 1) в тетрагидрофуране (0,2 М) при 0°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли 1 М NaHMDS (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната в тетрагидрофуране. Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Растворитель упаривали и реакцию останавливали при добавлении 0,1н. водного раствора HCl. Водную суспензию дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали продукт в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 3. трет-Бутиловый эфир 5-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

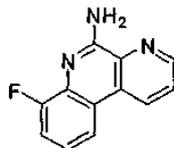
трет-Бутиловый эфир 2-бром-5-метоксифенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 2) (1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,5 экв.), дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (5%) и ацетат натрия (4,5 экв.) смешивали в диоксане (0,2 М) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до КТ, разбавляли эфиром, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-15% эфир в гексане, при этом получали трет-бутиловый эфир 5-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

Стадия 4. 8-Метоксибензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор трет-бутиловый эфир 5-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 3) (1,0 экв.) и 3-бромпиколинонитрила (1,0 экв.) в смеси толуол/этанол (10:1, 0,23 М) смешивали с тетракис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и безводным карбонатом калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в смеси COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% метанол в дихлорметане, при этом получали промежуточный продукт в виде твердого вещества, который затем перекристаллизовывали из этилацетата, фильтровали и сушили, при этом получали очищенный продукт в виде твердого вещества.

1H ЯМР (ацетон d_6): δ 8,91 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,76-7,79 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,6 (ушир., 2H), 3,90 (s, 3H), LRMS: [M+H] 226,1.

Пример 11. 7-Фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. трет-Бутиловый эфир 2-фторфенилкарбаминовой кислоты.

В раствор 2-фторанилина (1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,2 М) при 0°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли 1 М NaHMDS (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната в тетрагидрофуране. Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Растворитель упаривали и реакцию останавливали при добавлении 0,1н. водного раствора HCl. Водную суспензию дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали продукт в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 2. 2-(трет-Бутоксикарбониламино)-3-фторфенилбороновая кислота.

В раствор трет-бутиловый эфир 2-фторфенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 1) (1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,25 М) при -78°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли 1,7 М трет-бутиллитий (2,4 экв.). Реакционную смесь медленно в течение 2 ч нагревали до -40°C и добавляли неразбавленный триметилборат (3,8 экв.). Реакционную смесь нагревали до КТ в течение 30 мин и медленно добавляли 1н. водный раствор NaOH, затем смесь перемешивали в течение 15 мин. Смесь выливали в этилацетат и подкисляли 3н. HCl до растворения твердого вещества. Водный слой дважды экстрагировали этилацета-

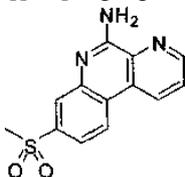
том и объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество перемешивали в смеси эфир/гексан 1:1, фильтровали и сушили. Твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 7-Фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-фторфенилбороновой кислоты (полученный на стадии 2) (1,0 экв.) и 3-бромпиколинонитрила (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетраakis(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до $100^\circ C$ и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Затем после соответствующей обработки неочищенный продукт суспендировали в горячем толуоле, центрифугировали (2500 об/мин, 5 мин) и удаляли супернатант. Суспендирование, центрифугирование и удаление супернатанта повторяли в смеси с горячим этилацетатом, эфиром и гексаном, при этом получали очищенный продукт в виде твердого вещества.

1H ЯМР (ацетон d_6): δ 9,04 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,86-7,90 (dd, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 6,9 (ушир., 2H), LRMS: [M+H] 214,1.

Пример 12. 8-(Метилсульфонил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 2-Бром-5-(метилсульфонил)анилин.

Раствор 1-бром-4-(метилсульфонил)-2-нитробензола (1,0 экв.), порошкообразного железа (3,0 экв.) и концентрированной HCl (1,04 экв.) смешивали в этаноле (0,64 М) и нагревали с обратным холодильником. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч и растворитель упаривали. Полученный остаток разбавляли этилацетатом и насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой трижды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали в смеси гексан/эфир 1:1, при этом получали твердое вещество светло-желтого цвета.

Стадия 2. трет-Бутиловый эфир 2-бром-5-(метилсульфонил)фенилкарбаминовой кислоты.

В раствор 2-бром-5-(метилсульфонил)анилина (полученный на стадии 1) (1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,2 М) при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 по каплям добавляли 1 М NaHMDS (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при $0^\circ C$ и добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната в тетрагидрофуране. Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Растворитель упаривали и реакцию останавливали при добавлении 0,1н. водного раствора HCl. Водную суспензию дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Полученный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали трет-бутиловый эфир 2-бром-5-(метилсульфонил)фенилкарбаминовой кислоты.

Стадия 3. трет-Бутиловый эфир 5-(метилсульфонил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

трет-Бутиловый эфир 2-бром-5-(метилсульфонил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 2) (1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,5 экв.), дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (5%) и ацетат натрия (4,5 экв.) смешивали в диоксане (0,2 М) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь нагревали до $100^\circ C$ и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до КТ, разбавляли эфиром, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-50% этилацетат в гексане, при этом получали твердое вещество, которое затем растирали в смеси 10% эфир/гексан, при этом получали трет-бутиловый эфир 5-(метилсульфонил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

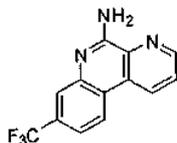
Стадия 4. 8-(Метилсульфонил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор трет-бутилового эфира 5-(метилсульфонил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 3) (1,0 экв.) и 3-бромпиколинонитрила (1,0 экв.) в толуоле (0,24 М) смешивали с тетраakis(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (4,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до $100^\circ C$ и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы

разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% метанол в дихлорметане, при этом получали твердое вещество, которое затем растирали в смеси гексан/этилацетат 1:1, при этом получали 8-(метилсульфонил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

1H ЯМР (ацетон d_6): δ 9,16 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93-7,96 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,0 (ушир., 2H), 3,19 (s, 3H), LRMS: [M+H] 274,1.

Пример 13. 8-(Трифторметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. трет-Бутиловый эфир 2-бром-5-(трифторметил)фенилкарбаминовой кислоты.

В раствор 2-бром-5-(трифторметил)анилина (1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,2 М) при 0°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли 1 М NaHMDS (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната в тетрагидрофуране. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали и реакцию останавливали при добавлении 0,1н. водного раствора HCl. Водную суспензию дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали продукт в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 2. трет-Бутиловый эфир 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенилкарбаминовой кислоты.

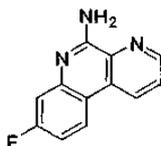
трет-Бутиловый эфир 2-бром-5-(трифторметил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 1) (1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,5 экв.), дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (5%) и ацетат натрия (4,5 экв.) смешивали в диоксане (0,2 М) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до КТ, разбавляли эфиром, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент 0-10% эфир в гексане, при этом получали неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 8-(Трифторметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор трет-бутилового эфира 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 2) (1,0 экв.) и 3-бромпиколинонитрила (1,0 экв.) в толуоле (0,24 М) смешивали с тетракис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (4,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-40% этилацетат в толуоле, при этом получали твердое вещество, которое затем растирали в 10% этилацетате в гексане, при этом получали 8-(трифторметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

1H ЯМР (ацетон d_6): δ 9,13 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,91-7,94 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,9 (ушир., 2H), LRMS: [M+H] 264,1.

Пример 14. 8-Фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. трет-Бутиловый эфир 2-бром-5-фторфенилкарбаминовой кислоты.

В раствор 2-бром-5-фторанилина (1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,2 М) при 0°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли 1 М NaHMDS (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната в тетрагидрофуране. Реакционную смесь выдерживали при КТ в течение ночи. Растворитель упаривали и реакцию останавливали при добавлении 0,1н. водного раствора HCl. Водную суспензию дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали продукт в виде масла светло-желтого цвета.

Стадия 2. трет-Бутиловый эфир 5-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

трет-Бутиловый эфир 2-бром-5-фторфенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 1) (1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,5 экв.), дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (5%) и ацетат натрия (4,5 экв.) смешивали в диоксане (0,2 М) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до КТ, разбавляли эфиром, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент 0-5% эфир в гексане, при этом получали неочищенный продукт.

Стадия 3. 8-Фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор третбутилового эфира 5-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный на стадии 2) (1,0 экв.) и 3-бромпиколионитрила (1,0 экв.) в толуоле (0,24 М) смешивали с тетраakis(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (4,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-40% этилацетат в толуоле, при этом получали твердое вещество, которое затем растирали в 10% этилацетате в гексане, при этом получали 8-фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 9,00 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,46-8,50 (dd, 1H), 7,83-7,87 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,9 (ушир., 2H), LRMS: [M+H] 214,1.

Пример 15. 5-Аминбензо[f][1,7]нафтиридин-3(4H)-он



Стадия 1. 3-Бром-2-цианопиридин-1-оксид.

В раствор 3-бромпиколионитрила (1,0 экв.) в хлороформе (0,3 М) добавляли 77% мета-хлорпербензойную кислоту (мХПБК) (1,8 экв.) и нагревали при 60°C в течение 2 суток. После охлаждения до КТ добавляли Ca(OH)₂ (2,5 экв.) и полученный осадок перемешивали в течение 30 мин. Осадок отделяли фильтрованием и промывали 5% метанолом в дихлорметане. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой несколько раз экстрагировали 3% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перемешивали в горячей смеси гексан/этилацетат (1:1), фильтровали и сушили, при этом получали указанный в заголовке продукт в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. 3-Бром-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил.

Раствор 3-бром-2-цианопиридин-1-оксида (полученный на стадии 1) в уксусном ангидриде (0,5 М) нагревали при 150°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-90% этилацетат в гексане, при этом получали О-ацетат, который гидролизovali в смеси 2н. NaOH/метанол (1:1, 0,2 М) при КТ в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли водой и подкисляли 5% лимонной кислотой. Осадок светло-желтого цвета отделяли фильтрованием и промывали смесью гексан/этилацетат 9:1 и эфиром, при этом получали 3-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил.

Стадия 3. 3-Бром-6-(трет-бутиловый эфирдиметилсилилокси)пиколионитрил.

Раствор 3-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила (полученный на стадии 2) (1,0 экв.), трет-бутиловый эфирдиметилсилилхлорида (ТБСХ) (1,8 экв.) и имидазола (2,5 экв.) в ДМФА (0,2 М) нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-20% этилацетат в гексане, при этом получали 3-бром-6-(трет-бутиловый эфирдиметилсилилокси)пиколионитрил.

Стадия 4. 3-(трет-Бутилдиметилсилилокси)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-бром-6-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиколионитрила (полученного на стадии 3) (1,0 экв.) в смеси толуол/этанол (10:1, 0,2 М) смешивали с тетраakis(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водные слои дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

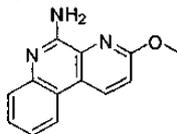
Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-50% этилацетат в гексане, при этом получали твердое вещество.

Стадия 5. 5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-3(4H)-он.

В раствор 3-(трет-бутиловый эфирдиметилсилилокси)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (полученный на стадии 4) (1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,05 М) добавляли тетра-н-бутиламмоний фторид (ТБАФ) (1,0 экв.) и уксусную кислоту (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток суспендировали в воде и суспензию нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ до pH 7. Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали ацетоном и сушили, при этом получали 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-3(4H)-он.

¹H ЯМР (DMCO d₆): δ 8,59 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37-7,41 (dd, 1H), 7,23-7,27 (dd, 1H), 6,88 (ушир., 2H), 6,79 (d, 1H), LRMS: [M+H] 212,1.

Пример 16. 3-Метоксибензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Бром-6-метоксипиколионитрил.

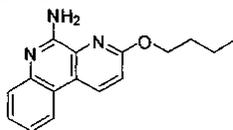
Раствор 3-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила (полученный в примере 15, стадия 2) (1,0 экв.), карбоната серебра (1,3 экв.) и йодметана (1,2 экв.) в толуоле (0,2 М) перемешивали в темноте при КТ в течение ночи. Растворитель концентрировали в вакууме и полученный твердый остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 3-бром-6-метоксипиколионитрил.

Стадия 2. 3-Метоксибензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-бром-6-метоксипиколионитрила (полученного на стадии 1) (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетра-кис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-50% этилацетат в гексане, при этом получали 3-метоксибензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 8,91 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51-7,53 (dd, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 6,65 (ушир., 2H), 4,11 (s, 3H), LRMS: [M+H] 226,1.

Пример 17. 3-Бутоксibenzo[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Бром-6-бутоксипиколионитрил.

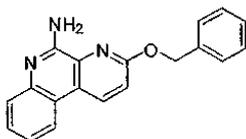
Раствор 3-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила (полученный в примере 15, стадия 2) (1,0 экв.), карбоната калия (1,3 экв.) и 1-йодбутана (1,2 экв.) в ацетоне (0,3 М) перемешивали при 70°C в течение ночи. Растворитель концентрировали в вакууме и твердый остаток переносили в воду и этилацетат. Водный слой трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-30% этилацетат в гексане, при этом получали бесцветное твердое вещество.

Стадия 2. 3-Бутоксibenzo[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-бром-6-бутоксипиколионитрила (полученный на стадии 1) (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетра-кис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в метаноле, при этом получали 3-бутоксibenzo[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 8,91 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48-7,52 (dd, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 6,51 (ушир., 2H), 6,55 (t, 2H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,00 (t, 3H), LRMS: [M+H] 268,1.

Пример 18. 3-(Бензилокси)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 6-(Бензилокси)-3-бромпиколинонитрил.

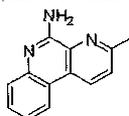
Раствор 3-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила (полученный в примере 15, стадия 2) (1,0 экв.), карбоната серебра (1,3 экв.) и бенzilбромид (1,2 экв.) в толуоле (0,16 М) перемешивали в темноте при 50°C в течение ночи. Растворитель концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-20% этилацетат в гексане, при этом получали 6-(бензилокси)-3-бромпиколинонитрил.

Стадия 2. 3-(Бензилокси)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 6-(бензилокси)-3-бромпиколинонитрила (полученного на стадии 1) (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетра-кис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-50% этилацетат в гексане, при этом получали 3-(бензилокси)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 8,95 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,49-7,53 (dd, 1H), 7,30-7,44 (m, 5H), 6,61 (ушир., 2H), 5,64 (s, 2H), LRMS: [M+H] 302,1.

Пример 19. 3-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 5-Бром-2-метилпиридин-1-оксид.

В раствор 5-бром-2-метилпиридина (1,0 экв.) в хлороформе (0,38 М) добавляли 77% метаклорпербензойную кислоту (мХПБК) (4,0 экв.) и нагревали при 60°C в течение 20 ч. После охлаждения до КТ добавляли Са(ОН)₂ (5,3 экв.) и полученный осадок перемешивали в течение 30 мин. Осадок отделяли фильтрованием и промывали смесью СНCl₃/метанол 3:1. Фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали твердое вещество, которое перемешивали в 30% этилацетате в гексане и фильтровали, при этом получали указанный в заголовке N-оксид. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-100% этилацетат в гексане, при этом получали дополнительное количество указанного в заголовке N-оксида. Обе порции объединяли и использовали на следующей стадии.

Стадия 2. 3-Бром-6-метилпиколинонитрил.

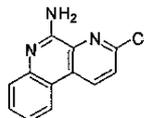
В раствор 5-бром-2-метилпиридин-1-оксида (полученного на стадии 1) (1,0 экв.) в ацетонитриле (0,2 М) добавляли триметилсилилцианид (ТМСЦ) (4,0 экв.) и триэтиламин (3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ растворитель концентрировали в вакууме и остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-50% этилацетат в гексане, при этом получали 3-бром-6-метилпиколинонитрил.

Стадия 3. 3-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-бром-6-метилпиколинонитрила (полученного на стадии 2) (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетра-кис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-70% этилацетат в гексане, при этом получали 3-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (метанол d₄): δ 8,85 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,34-7,38 (dd, 1H), 2,76 (s, 3H), LRMS: [M+H] 210,1.

Пример 20. 3-Хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 5-Бром-2-хлорпиридин-1-оксид.

В раствор 5-бром-2-хлорпиридина (1,0 экв.) в хлороформе (0,38 М) добавляли 77% мета-хлорпербензойной кислоты (мХПБК) (4,0 экв.) и нагревали при 60°C в течение 20 ч. После охлаждения до КТ добавляли Ca(OH)₂ (5,3 экв.) и полученный осадок перемешивали в течение 30 мин. Осадок отделяли фильтрованием и промывали смесью CHCl₃/метанол 3:1. Фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали твердое вещество, которое перемешивали в 30% этилацетате в гексане и фильтровали, при этом получали указанный в заголовке N-оксид. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-100% этилацетат в гексане, при этом получали дополнительное количество указанного в заголовке N-оксида. Обе порции объединяли и использовали на следующей стадии.

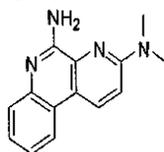
Стадия 2. 3-Бром-6-хлорпиколинонитрил.

В раствор 5-бром-2-хлорпиридин-1-оксида (полученного на стадии 1) (1,0 экв.) в ацетонитриле (0,2 М) добавляли триметилсилилцианид (ТМСЦ) (4,0 экв.) и триэтиламин (3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ растворитель концентрировали в вакууме и остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-40% этилацетат в гексане, при этом получали 3-бром-6-хлорпиколинонитрил.

Стадия 3. 3-Хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

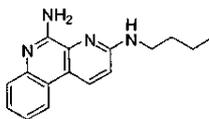
Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-бром-6-хлорпиколинонитрила (полученного на стадии 2) (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетра-кис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-50% этилацетат в гексане, при этом получали твердое вещество, которое растирали в 10% этилацетате в гексане, при этом получали 3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 9,10 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,35-7,39 (dd, 1H), 6,67 (ушир., 2H), LRMS: [M+H] 230,1.

Пример 21. N³,N³-диметилбензо[f][1,7]нафтиридин-3,5-диамин

Раствор 3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 20) (1,0 экв.) растворяли в 40% водном растворе диметиламина (0,26 М) и нагревали в микроволновом реакторе до 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-90% этилацетат в гексане, при этом получали N³,N³-диметилбензо[f][1,7]нафтиридин-3,5-диамин.

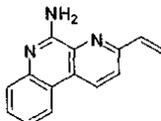
¹H ЯМР (метанол d₄): δ 8,63 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41-7,45 (dd, 1H), 7,29-7,33 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,26 (s, 6H), LRMS: [M+H] 239,1.

Пример 22. N³-Бутилбензо[f][1,7]нафтиридин-3,5-диамин

Раствор 3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 20) (1,0 экв.) растворяли в н-бутиламине (0,1 М) и нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-90% этилацетат в гексане, при этом получали N³-бутилбензо[f][1,7]нафтиридин-3,5-диамин.

¹H ЯМР (метанол d₄): δ 8,42 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38-7,42 (dd, 1H), 7,25-7,29 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,48 (t, 2H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), LRMS: [M+H] 267,2.

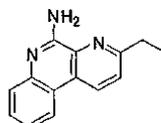
Пример 23. 3-Винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Раствор 3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 20) (1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,2 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (4:1, 0,1 М) нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водный слой трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент 0-50% этилацетат в гексане, при этом получали твердое вещество, которое затем растирали в 10% этилацетате в гексане, при этом получали 3-винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 8,99 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,30-7,35 (dd, 1H), 7,03-7,10 (dd, 1H), 6,77 (ушир., 2H), 6,56 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), LRMS: [M+H] 222,1.

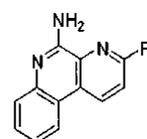
Пример 24. 3-Этилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



В раствор 3-винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 23) в смеси этилацетат/этанол (1:1, 0,07 М) добавляли 10 мас.% палладий-на-угле (0,2 экв.). Смесь продували газообразным водородом из баллона и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали 3-этилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 8,93 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51-7,55 (dd, 1H), 7,30-7,34 (dd, 1H), 6,55 (ушир., 2H), 6,03 (q, 2H), 1,41 (t, 3H), LRMS: [M+H] 224,1.

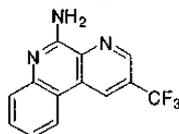
Пример 25. 3-Фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Раствор 3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 20) (1,0 экв.), фторида калия (3,0 экв.) и 18-краун-6 (0,2 экв.) в N-метилпирролидоне (N-МП) (0,4 М) нагревали в микроволновом реакторе при 210°C в течение 80 мин. После охлаждения до КТ неочищенный продукт очищали ЖХВР, элюент: 10-50% ацетонитрил в воде, при этом получали 3-фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 11,40 (ушир., 2H), 9,38-9,42 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,89-7,92 (dd, 1H), 7,81-7,83 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 1H), LRMS: [M+H] 214,1.

Пример 26. 2-(Трифторметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Хлор-5-(трифторметил)пиколинальдегидоксимид.

Раствор 3-хлор-5-(трифторметил)пиколинальдегида (1,0 экв.), гидрохлорида гидроксиламина (5,0 экв.) и пиридина (4,0 экв.) в этаноле нагревали до 95°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой промывали соевым раствором, водой, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме, при этом получали твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 3-Хлор-5-(трифторметил)пиколинонитрил.

Раствор 3-хлор-5-(трифторметил)пиколинальдегидоксима (1,0 экв.) и реагента Бургесса (1,5 экв.) в тетрагидрофуране (0,5 М) нагревали при 65°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме, при этом получали твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

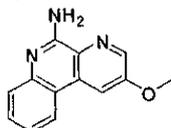
Стадия 3. 2-(Трифторметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-хлор-5-(трифторметил)пиколинонитрила (полученного на стадии 2) (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с

тетракис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент 0-50% этилацетат в гексане, при этом получали 2-(трифторметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 9,44 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,84 (ушир., 2H), LRMS: [M+H] 264,2.

Пример 27. 2-Метоксибензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



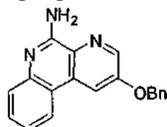
Стадия 1. 3-Хлор-5-метоксипиридиннитрил.

В раствор 3,5-дихлорпиридиннитрила (1,0 экв.) в ДМФА (0,5 М) добавляли метоксид натрия (1,5 экв.) и нагревали при 75°C. После перемешивания в течение 14 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой промывали три раза насыщенным водным раствором NaHCO₃, два раза водой, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 15% этилацетат в гексане, при этом получали смесь двух метоксирегиоизомеров, один из которых представляет собой указанный в заголовке продукт. Смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 2-Метоксибензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-хлор-5-метоксипиридиннитрила (полученного на стадии 1) (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетракис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 50-100% этилацетат в гексане, при этом получали 2-метоксибензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Пример 28. 2-(Бензилокси)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-(Бензилокси)-5-бромпиридин.

Раствор 5-бромпиридин-3-ола (1,0 экв.), бензилбромид (1,2 экв.) и карбоната серебра (1,3 экв.) в толуоле (0,1 М) нагревали до 50°C и перемешивали в течение 18 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь фильтровали и элюировали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 20% этилацетат в гексане, при этом получали 3-(бензилокси)-5-бромпиридин.

Стадия 2. 3-(Бензилокси)-5-бромпиридин-1-оксид.

Раствор 3-(бензилокси)-5-бромпиридина (полученный на стадии 1) (1,0 экв.) и метаклорпербензойной кислоты (мХПБК) (4,0 экв.) в дихлорметане (0,1 М) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакцию останавливали при добавлении насыщенного водного раствора NaHCO₃ и смесь три раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-100% этилацетат в гексане, при этом получали 3-(бензилокси)-5-бромпиридин-1-оксид.

Стадия 3. 5-(Бензилокси)-3-бромпиридиннитрил.

В раствор 3-(бензилокси)-5-бромпиридин-1-оксида (полученного на стадии 2) (1,0 экв.) в ацетоннитриле (0,2 М) добавляли триметилсилилцианид (ТМСЦ) (4,0 экв.) и триэтиламин (3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ растворитель концентрировали в вакууме и остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-40% этилацетат в гексане, при этом получали смесь двух бензилоксирегиоизомеров, один из которых является указанным в заголовке продуктом. Смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

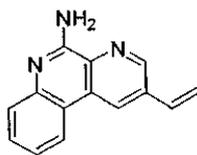
Стадия 4. 2-(Бензилокси)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 5-(бензилокси)-3-бромпиридиннитрила (полученного на стадии 3) (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) смешивали с тетра-

кис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% метанолом в дихлорметане и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 50-100% этилацетат в гексане, при этом получали 2-(бензилокси)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

¹H ЯМР (ацетон d₆): δ 8,36 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59-7,56 (d, 2H), 7,46-7,42 (dd, 2H), 7,40-7,37 (d, 1H), 7,20-7,15 (dd, 1H), 7,12-7,09 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 6,77-6,73 (dd, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,74 (ушир., 2H), LRMS: [M+H] 302,3.

Пример 29. 2-Винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Хлор-5-винилпиколинонитрил.

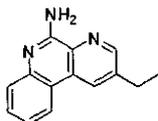
Раствор 3,5-дихлорпиколинонитрила (1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (3,4 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,04 М) перемешивали при 95°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали твердое вещество белого цвета.

Стадия 2. 2-Винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-хлор-5-винилпиколинонитрила (полученного на стадии 1) (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,03 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли метанолом. Нерастворимое твердое вещество отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 2-винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (метанол-d₄-CDCl₃): δ 8,87 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,32 (dt, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), LRMS: [M+H] 222,1.

Пример 30. 2-Этилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



В раствор 2-винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 29) в смеси этилацетат/метанол (1:4, 0,05 М) добавляли 10 мас.% палладий-на-угле (0,2 экв.). Смесь продували газообразным водородом из баллона и реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 2-этилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,78-8,81 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 2,97 (q, 2H), 1,43 (t, 2H), LRMS: [M+H] 224,1.

Пример 31. 2-Фенилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Хлор-5-фенилпиколинонитрил.

Раствор 3,5-дихлорпиколинонитрила (1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-фенил-1,3,2-диоксаборолана (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (3,4 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,04 М) перемешивали до 100°C в течение 2 ч, затем при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли

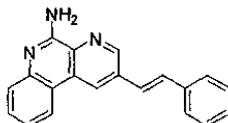
и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали твердое вещество белого цвета.

Стадия 2. 2-Фенилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-хлор-5-фенилпиколинонитрила (полученного на стадии 1) (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,03 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли метанолом. Нерастворимый осадок отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 2-фенилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,13 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,43-7,56 (m, 5H), 7,27 (m, 1H), 7,13 (ушир.s, 2H), LRMS: [M+H] 272,2.

Пример 32. (E)-2-Стирилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. (E)-3-Хлор-5-стирилпиколинонитрил.

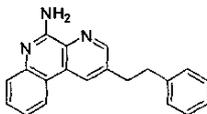
Раствор 3,5-дихлорпиколинонитрила (1,0 экв.), (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-стирил-1,3,2-диоксаборолана (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (3,4 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,04 М) перемешивали до 100°C в течение 2 ч, затем при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали твердое вещество белого цвета.

Стадия 2. (E)-2-Стирилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и (E)-3-хлор-5-стирилпиколинонитрила (полученного на стадии 1) (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,03 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли метанолом. Нерастворимое твердое вещество отделяли фильтрованием, фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали (E)-2-стирилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества коричневого цвета.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,22 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,70 (t, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,08 (ушир.s, 2H), LRMS: [M+H] 298,2.

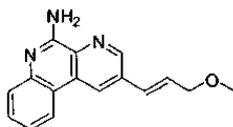
Пример 33. 2-Фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



В раствор (E)-2-стирилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 32) в смеси этилацетат/метанол (1:4, 0,05 М) добавляли 10 мас.% палладий-на-угле (0,2 экв.). Смесь продували газообразным водородом из баллона и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,03-7,32 (m, 6H), 6,16 (ушир.s, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), LRMS: [M+H] 300,1.

Пример 34. (E)-2-(3-Метоксипроп-1-енил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. (E)-3-Хлор-5-(3-метоксипроп-1-енил)пиколинонитрил.

Раствор 3,5-дихлорпиколинонитрила (1,0 экв.), (E)-2-(3-метоксипроп-1-енил)-4,4,5,5-тетраметил-

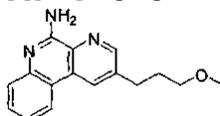
1,3,2-диоксаборолана (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (3,4 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,04 М) перемешивали до 100°C в течение 2 ч, а затем при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали (Е)-3-хлор-5-(3-метоксипроп-1-енил)пиколинонитрил в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. (Е)-2-(3-Метоксипроп-1-енил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и (Е)-3-хлор-5-(3-метоксипроп-1-енил)пиколинонитрила (полученный на стадии 1) (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,03 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли метанолом. Нерастворимое твердое вещество отделяли фильтрованием, фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали (Е)-2-(3-метоксипроп-1-енил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,24 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,11 (ушир.s, 2H), 6,86-7,00 (m, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,36 (s, 3H), LRMS: [M+H] 266,2.

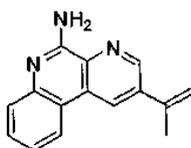
Пример 35. 2-(3-Метоксипропил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



В раствор (Е)-2-(3-метоксипроп-1-енил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 34) в смеси этилацетат/метанол (1:4, 0,05 М) добавляли 10 мас.% палладий-на-угле (0,2 экв.). Смесь продували газообразным водородом из баллона и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 2-(3-метоксипропил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,64 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,56 (ушир.s, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H), LRMS: [M+H] 268,1.

Пример 36. 2-(Проп-1-ен-2-ил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)пиколинонитрил.

Раствор 3,5-дихлорпиколинонитрила (1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (3,4 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,04 М) перемешивали до 100°C в течение 2 ч, а затем при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 3-хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)пиколинонитрил в виде твердого вещества белого цвета.

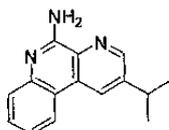
Стадия 2. 2-(Проп-1-ен-2-ил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)пиколинонитрила (полученного на стадии 1) (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,03 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли метанолом. Нерастворимый остаток отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 2-(проп-1-ен-2-ил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,03 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,07

(ушир.s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), LRMS: [M+H] 236,2.

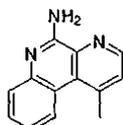
Пример 37. 2-Изопропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



В раствор 2-(проп-1-ен-2-ил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 36) в смеси этилацетат/метанол (1:4, 0,05 М) добавляли 10 мас.% палладий-на-угле (0,2 экв.). Смесь продували газообразным водородом из баллона и перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 2-изопропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,02 (ушир.s, 2H), 3,15 (септет, 1H), 1,37 (d, 6H), LRMS: [M+H] 238,2.

Пример 38. 1-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 5-Бром-2-хлор-4-метилпиридин-1-оксид.

Раствор 5-бром-2-хлор-4-метилпиридина (1,0 экв.) и метахлорбензойной кислоты (2,5 экв.) в хлороформе (0,1 М) перемешивали при 50°C в течение ночи. После охлаждения до КТ в реакционную смесь добавляли Ca(OH)₂ (2,5 экв.). Осадок отделяли фильтрованием и промывали 5% метанолом в дихлорметане и этилацетатом. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме, при этом получали твердое вещество, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 3-Бром-6-хлор-4-метилпиридин-1-оксид.

В раствор 5-бром-2-хлор-4-метилпиридин-1-оксида (полученный на стадии 1) (1,0 экв.) в ацетонитриле (0,2 М) добавляли TMSCN (4,0 экв.) и триэтиламин (3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ растворитель концентрировали в вакууме и остаток очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-50% этилацетат в гексане, при этом получали 3-бром-6-хлор-4-метилпиридин-1-оксид.

Стадия 3. 3-Хлор-1-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)фенилбороновой кислоты (1,0 экв.) и 3-бром-6-хлор-4-метилпиридин-1-оксида (полученного на стадии 2) (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,03 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли метанолом. Нерастворимое вещество отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 3-хлор-1-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества белого цвета.

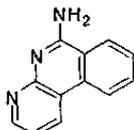
¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,44 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,02 (ушир.s, 2H), 2,98 (s, 3H), LRMS: [M+H] 244,1.

Стадия 4. 1-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

В раствор 3-хлор-1-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (полученного на стадии 3) в смеси этилацетат/метанол (1:2, 0,03 М) добавляли 10 мас.% палладий-на-угле (0,2 экв.). Реакционный сосуд встряхивали в аппарате Парра при давлении водорода 50 фунт/кв. дюйм в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 1-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,63 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,20 (ушир.s, 2H), 3,01 (s, 3H), LRMS: [M+H] 210,1.

Пример 39. Бензо[c][1,8]нафтиридин-6-амин

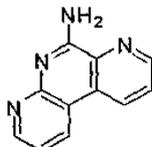


Раствор трет-бутилового эфира 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-

илкарбаминовой кислоты (1,0 экв.), 2-бромбензонитрила (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,03 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли метанолом. Нерастворимое твердое вещество отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали бензо[с][1,8]нафтиридин-6-амин в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,88 (dd, 1H), 8,67-8,63 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,90 (dt, 1H), 7,74 (dt, 1H), 7,36 (dd, 1H), LRMS: [M+H] 196,1.

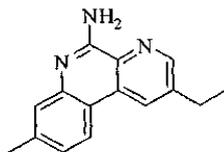
Пример 40. Пиридо[3,2-f][1,7]нафтиридин-6-амин



Раствор трет-бутилового эфира 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-илкарбаминовой кислоты (1,0 экв.), 3-бромпиколинонитрила (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,03 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли метанолом. Нерастворимое твердое вещество отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали пиридо[3,2-f][1,7]нафтиридин-6-амин в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,14 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,60 (ушир.s, 2H), 7,30 (dd, 1H). LRMS: [M+H] 197.

Пример 41. 2-Этил-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 8-Метил-2-винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

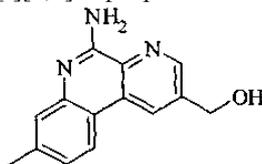
Раствор трет-бутилового эфира 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученного, как описано в примере 5, стадия 2) (1,0 экв.), 3-хлор-5-винилпиколинонитрила (полученного, как описано в примере 29, стадия 1) (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,03 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли метанолом. Нерастворимое твердое вещество отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 8-метил-2-винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 2. 2-Этил-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

В раствор 8-метил-2-винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (полученный на предыдущей стадии) в смеси этилацетат/метанол (1:4, 0,05 М) добавляли 10 мас.% палладий-на-угле (0,2 экв.). Смесь продували газообразным водородом из баллона и реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 2-этил-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,61 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,00 (ушир.s, 2H), 2,84 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,33 (t, 3H). LRMS: [M+H] 238,1.

Пример 42. (5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)метанол



Стадия 1. Этиловый эфир 5-хлор-6-цианоникотиновой кислоты.

Раствор этилового эфира 5,6-дихлорникотиновой кислоты (1 экв.), цианида цинка (0,75 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0,10 экв.) в ДМФА (0,3 М) дегазировали и нагревали до 100°C в течение

ние 3 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали этиловый эфир 5-хлор-6-цианоникотиновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. Этиловый эфир 5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-карбоновой кислоты.

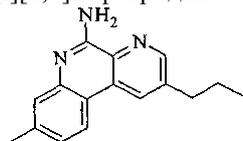
Раствор трет-бутилового эфира 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный в примере 5, стадия 2) (1,0 экв.) и этилового эфира 5-хлор-6-цианоникотиновой кислоты (полученный на предыдущей стадии) (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,03 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли метанолом. Нерастворимый продукт отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали этиловый эфир 5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-карбоновой кислоты.

Стадия 3. 2-Этил-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

В раствор этилового эфира 5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-карбоновой кислоты (полученный на предыдущей стадии) в ТГФ (0,2 М) при охлаждении на водяной бане со льдом добавляли 1н. раствор супергидрида в ТГФ (10 экв.). После завершения реакции в реакцию смесь добавляли 1н. HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали (5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)метанол в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,68 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,00 (ушир.s, 2H), 4,90 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS: [M+H] 240,1.

Пример 43. 8-Метил-2-пропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. (E)-3-Хлор-5-(проп-1-енил)пиколинонотрил.

Раствор 3,5-дихлорпиколинонитрила (1,0 экв.), (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-енил)-1,3,2-диоксаборолана (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (3,4 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,04 М) перемешивали при 95°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали (E)-3-хлор-5-(проп-1-енил)пиколинонитрил в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. (E)-8-Метил-2-(проп-1-енил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

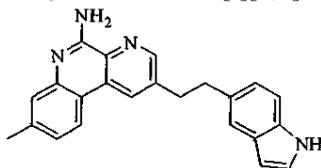
Раствор трет-бутилового эфира 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный, как описано в примере 5, стадия 2) (1,0 экв.) и (E)-3-хлор-5-(проп-1-енил)пиколинонитрила (полученный на предыдущей стадии) (1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,03 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли метанолом. Нерастворимое твердое вещество отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали (E)-8-метил-2-(проп-1-енил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 3. 8-Метил-2-пропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

В раствор (E)-8-метил-2-(проп-1-енил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин (полученного на предыдущей стадии) в смеси этилацетат/метанол (1:4, 0,05 М) добавляли 10 мас.% палладий-на-угле (0,2 экв.). Смесь продували газообразным водородом из баллона и перемешивали в течение 3 ч. Полученную смесь фильтровали через целит и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-80% этилацетат в гексане, при этом получали 8-метил-2-пропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,59 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,94 (ушир.s, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 0,95 (t, 3H). LRMS: [M+H] 252,1.

Пример 44. 2-(2-(1Н-Индол-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 5-((Триэтилсилил)этинил)-1Н-индол.

В сосуд для измерения радиоактивности добавляли 5-йод-1Н-индол (1,1 экв.), триэтил(этинил)силан (1 экв.), триэтиламин (5 экв.) и безводный ДМФА (0,2 М). Сосуд вакуумировали и продували азотом (указанную процедуру повторяли три раза), а затем добавляли CuI (0,1 экв.) и бис-(трифенилфосфин)дихлорпалладий(II) (0,1 экв.). Сосуд герметично закрывали и нагревали при 60°C в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ реакционную смесь наносили на колонку с силикагелем, предварительно промытую гексаном. Колонку промывали гексаном и диэтиловым эфиром и собирали фракции, содержащие продукт. Гексан и эфир осторожно упаривали на роторном испарителе при минимальном нагреве, при этом получали 5-((триэтилсилил)этинил)-1Н-индол в виде бесцветного масла, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 5-Этинил-1Н-индол.

В перемешиваемый раствор 5-((триэтилсилил)этинил)-1Н-индола (полученный на предыдущей стадии) в ТГФ (0,2 М), охлажденный до 0°C, по каплям добавляли раствор (0,5 экв.) тетрабутиламмоний фторида. Реакционная смесь окрашивалась в черный цвет и перемешивание продолжали в течение еще 30 мин, а затем смесь нагревали до КТ. По данным ТСХ наблюдалось полное превращение. Реакцию останавливали при добавлении воды и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали на роторном испарителе при минимальном нагреве. После хроматографии (силикагель, диэтиловый эфир) получали 5-этинил-1Н-индол в виде бесцветного масла.

Стадия 3. 5-((1Н-Индол-5-ил)этинил)-3-хлорпиколинонитрил.

В круглодонную колбу, закрытую мембраной, добавляли 5-этинил-1Н-индол (полученный на предыдущей стадии) (1,1 экв.), 3,5-дихлорпиколинонитрил (1 экв.), триэтиламин (5 экв.) и безводный ДМФА (0,2 М). Колбу вакуумировали и продували азотом (указанную процедуру повторяли три раза), а затем добавляли CuI (0,05 экв.) и бис-(трифенилфосфин)дихлорпалладий(II) (0,05 экв.). Мембрану заменяли на обратный холодильник и колбу нагревали при 60°C в течение ночи в атмосфере азота. После завершения реакции по данным ТСХ смесь наносили на большую колонку с силикагелем, предварительно промытую гексаном. После экспресс-хроматографии (силикагель, элюент: гексан/EtOAc (1:4%)) получали 5-((1Н-индол-5-ил)этинил)-3-хлорпиколинонитрил.

Стадия 4. 2-((1Н-Индол-5-ил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

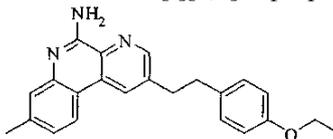
В круглодонную колбу с обратным холодильником добавляли 5-((1Н-индол-5-ил)этинил)-3-хлорпиколинонитрил (полученный на предыдущей стадии) (1 экв.), трет-бутиловый эфир 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный в примере 5, стадия 2) (1,25 экв.), K₃PO₄ (2 экв.), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,05 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (0,1 экв.). Затем добавляли н-бутанол и воду (5:2, 0,2 М) и содержимое дегазировали (вакуумировали и продували азотом, указанную процедуру повторяли три раза). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в атмосфере азота до 100°C в течение ночи на масляной бане. Смесь охлаждали и переносили в 200 мл воды, а затем экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. После экспресс-хроматографии (силикагель, элюент: 0-50% EtOAc в CH₂Cl₂) получали 2-((1Н-индол-5-ил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 5. 2-(2-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

В круглодонную колбу, снабженную перемешивающим стержнем, помещали 2-((1Н-индол-5-ил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин (полученный на предыдущей стадии) (1 экв.). Затем добавляли этанол, хлористый метилен (1:2, 0,2 М) и палладий-на-угле (активированный порошок, 10% на угле, 0,1 экв.). Смесь вакуумировали и продували водородом, указанную процедуру повторяли три раза. Реакционную смесь интенсивно перемешивали в потоке водорода при КТ в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и целит промывали последовательно хлористым метиленом и EtOAc до отсутствия в фильтрате поглощения в УФ. Объединенные органические слои концентрировали. После экспресс-хроматографии (силикагель, элюент: 0-50% EtOAc в CH₂Cl₂) получали 2-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,54 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,01 (ушир.s, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). LRMS: [M+H] 353,2.

Пример 45. 2-(4-Этоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Хлор-5-((4-этоксифенил)этинил)пиколинонитрил.

В круглодонную колбу, закрытую мембраной, добавляли 1-этокси-4-этинилбензол (1,1 экв.), 3,5-дихлорпиколинонитрил (1 экв.), триэтиламин (5 экв.) и безводный ДМФА (0,2 М). Смесь вакуумировали и продували азотом (указанную процедуру повторяли три раза), затем добавляли CuI (0,05 экв.) и бис-(трифенилфосфин)дихлорпалладий(II) (0,05 экв.). Мембрану заменяли на обратный холодильник и смесь нагревали при 60°C в течение ночи в атмосфере азота. После завершения реакции по данным ТСХ смесь наносили на большую колонку с силикагелем, предварительно промытую гексаном. После экспресс-хроматографии (силикагель, элюент: гексан/EtOAc (1:4%)) получали 3-хлор-5-((4-этоксифенил)этинил)пиколинонитрил.

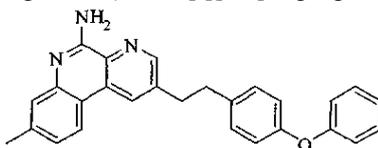
Стадия 2. 2-((4-Этоксифенил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

В круглодонную колбу с обратным холодильником добавляли 3-хлор-5-((4-этоксифенил)этинил)пиколинонитрил (полученный на предыдущей стадии) (1 экв.), трет-бутиловый эфир 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный в примере 5, стадия 2) (1,25 экв.), K₃PO₄ (2 экв.), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,05 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (0,1 экв.). Затем добавляли н-бутанол и воду (5:2, 0,2 М) и смесь дегазировали (вакуумировали и продували азотом, указанную процедуру повторяли три раза). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в атмосфере азота до 100°C в течение ночи на масляной бане. Смесь охлаждали и переносили в 200 мл воды, а затем экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. После экспресс-хроматографии (силикагель, 0-50% EtOAc в CH₂Cl₂) получали 2-((4-этоксифенил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Стадия 3. 2-(4-Этоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин. В круглодонную колбу, снабженную перемешивающим стержнем, добавляли 2-((4-этоксифенил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин (полученный на предыдущей стадии) (1 экв.). Затем добавляли этанол, хлористый метил (1:2, 0,2 М) и палладий-на-угле (активированный порошок, влажный, 10% на угле, 0,1 экв.). Смесь дегазировали в вакууме и продували водородом (указанную процедуру повторяли три раза). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. Затем реакцию смесь фильтровали через целит и фильтр с целитом промывали последовательно хлористым метиленом и EtOAc до отсутствия в фильтрате поглощения в УФ. Объединенные органические слои концентрировали. После экспресс-хроматографии (силикагель, элюент: 0-50% EtOAc в CH₂Cl₂) получали продукт в виде твердого вещества желтого цвета. После перекристаллизации из толуола получали 2-(4-этоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде тонких кристаллов белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,52 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 5,95 (ушир.s, 2H), 3,93 (q, 2H), 3,11-3,05 (dd, 2H), 2,95-2,90 (dd, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,33 (t, 3H). LRMS: [M+H] 358,2.

Пример 46. 8-Метил-2-(4-феноксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Хлор-5-((4-феноксифенил)этинил)пиколинонитрил.

3-Хлор-5-((4-феноксифенил)этинил)пиколинонитрил получали из 1-этинил-4-феноксибензола (коммерческий продукт), как описано в примере 45, стадия 1.

Стадия 2. 8-Метил-2-((4-феноксифенил)этинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

8-Метил-2-((4-феноксифенил)этинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 3-хлор-5-((4-феноксифенил)этинил)пиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 45, стадия 2.

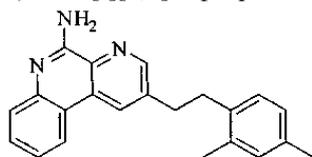
Стадия 3. 8-Метил-2-(4-феноксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

8-Метил-2-(4-феноксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 8-метил-2-((4-феноксифенил)этинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин (полученный на предыдущей стадии), как описано в примере 45, стадия 3.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,54 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,07-6,84 (m, 8H), 6,00 (ушир.s, 2H), 3,13-3,08 (dd, 2H), 2,99-2,94 (dd, 2H), 2,44 (s, 3H). LRMS: [M+H]

406,2.

Пример 47. 2-(2,4-Диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. ((2,4-Диметилфенил)этинил)триэтилсилан.

((2,4-Диметилфенил)этинил)триэтилсилан получали из 1-йод-2,4-диметилбензола (коммерческий продукт), как описано в примере 44, стадия 1.

Стадия 2. 1-Этинил-2,4-диметилбензол.

1-Этинил-2,4-диметилбензол получали из ((2,4-диметилфенил)этинил)триэтилсилана (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 2.

Стадия 3. 3-Хлор-5-((2,4-диметилфенил)этинил)пиколинонитрил.

3-Хлор-5-((2,4-диметилфенил)этинил)пиколинонитрил получали из 1-этинил-2,4-диметилбензола (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 3.

Стадия 4. 2-((2,4-Диметилфенил)этинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

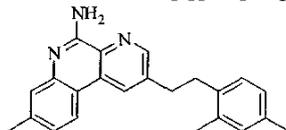
2-((2,4-Диметилфенил)этинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 3-хлор-5-((2,4-диметилфенил)этинил)пиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 4.

Стадия 5. 2-(2,4-Диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

2-(2,4-Диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 2-((2,4-диметилфенил)этинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 5.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,60 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,96-6,86 (m, 3H), 6,29 (ушир.s, 2H), 3,04-3,10 (dd, 2H), 2,97-2,91 (dd, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). LRMS: [M+H] 328,2.

Пример 48. 2-(2,4-Диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 2-((2,4-Диметилфенил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

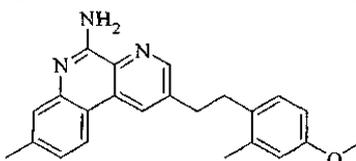
2-((2,4-Диметилфенил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 3-хлор-5-((2,4-диметилфенил)этинил)пиколинонитрила (полученного, как описано в примере 47, стадия 3) и трет-бутиловый эфир 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученного, как описано в примере 5, стадия 2), как описано в примере 44, стадия 4.

Стадия 2. 2-(2,4-Диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

2-(2,4-Диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 1-этинил-4-феноксibenзола (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 5.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,56 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,95-6,85 (m, 3H), 6,26 (ушир.s, 2H), 3,08-3,02 (dd, 2H), 2,96-2,90 (dd, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). LRMS: [M+H] 342,2.

Пример 49. 2-(4-Метокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Хлор-5-((4-метокси-2-метилфенил)этинил)пиколинонитрил.

3-Хлор-5-((4-метокси-2-метилфенил)этинил)пиколинонитрил получали из 1-этинил-4-метокси-2-метилбензола (коммерческий продукт), как описано в примере 44, стадия 3.

Стадия 2. 2-((4-Метокси-2-метилфенил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

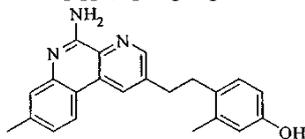
2-((4-Метокси-2-метилфенил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 3-хлор-5-(4-метокси-2-метилфенетил)пиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 4.

Стадия 3. 2-(4-Метокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

2-(4-Метокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 2-((4-метокси-2-метилфенил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 5.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,93 (ушир.s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,05-3,00 (dd, 2H), 2,93-2,88 (dd, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 358,2.

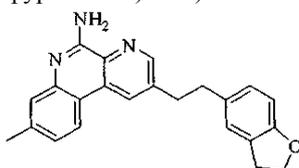
Пример 50. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенол



В раствор 2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 49) в хлористом метиле (0,2 М) при охлаждении на бане вода со льдом при перемешивании добавляли по каплям 1н. раствор BBr_3 (2 экв.) в CH_2Cl_2 . Через 30 мин реакцию останавливали при добавлении метанола и смесь концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-20% метанол в дихлорметане, при этом получали 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенол в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,99 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,99 (ушир.s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 3,02-2,96 (dd, 2H), 2,86-2,81 (dd, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 344,2.

Пример 51. 2-(2-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. ((2,3-Дигидробензофуран-5-ил)этинил)триэтилсилан.

((2,3-Дигидробензофуран-5-ил)этинил)триэтилсилан получали из 5-йод-2,3-дигидробензофурана (коммерческий продукт), как описано в примере 44, стадия 1.

Стадия 2. 5-Этинил-2,3-дигидробензофуран.

5-Этинил-2,3-дигидробензофуран получали из ((2,3-дигидробензофуран-5-ил)этинил)триэтилсилана (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 2.

Стадия 3. 3-Хлор-5-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)этинил)пиколинитрил.

3-Хлор-5-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)этинил)пиколинитрил получали из 5-этинил-2,3-дигидробензофурана (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 3.

Стадия 4. 2-((2,3-Дигидробензофуран-5-ил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

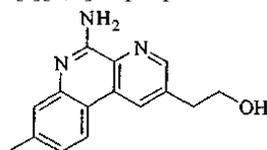
2-((2,3-Дигидробензофуран-5-ил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 3-хлор-5-(4-метокси-2-метилфенетил)пиколинитрила (полученный на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 4.

Стадия 5. 2-(2-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

2-(2-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 2-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 5.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,62 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,05 (ушир.s, 2H), 4,57 (t, 2H), 3,19-3,13 (m, 4H), 3,03-2,98 (dd, 2H), 2,54 (s, 3H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 356,2.

Пример 52. 2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этанол



Стадия 1. (Z)-3-Хлор-5-(2-этоксивинил)пиколинитрил.

(Z)-3-Хлор-5-(2-этоксивинил)пиколинитрил получали из (Z)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (коммерческий продукт), как описано в примере 43, стадия 1.

Стадия 2. (Z)-2-(2-Этоксивинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

(Z)-2-(2-Этоксивинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из (Z)-3-хлор-5-(2-этоксивинил)пиколинитрила (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 43, стадия 2.

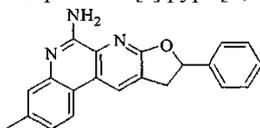
Стадия 3. 2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этанол.

Раствор (Z)-2-(2-этоксивинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (полученный на предыдущей стадии) в смеси конц. HCl /диоксан (2:5, 0,1 М) нагревали при 60°C в течение ночи. После охлажде-

ния до КТ реакционную смесь обрабатывали избытком насыщенного раствора NaHCO_3 , а затем экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои концентрировали, переносили в ТГФ (0,2 М) и обрабатывали 1н. раствором супергидрида в ТГФ (10 экв.) при 0°C . Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали, как описано в примере 42, стадия 3, при этом получали 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этанол в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,61 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,01 (ушир.s, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,43 (s, 3H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 254,1.

Пример 53. 3-Метил-9-фенил-9,10-дигидробензо[f]фуоро[2,3-b][1,7]нафтиридин-6-амин



Стадия 1. 5-Бром-2-хлор-3-метилпиридин-1-оксид.

5-Бром-2-хлор-3-метилпиридин-1-оксид получали из 5-бром-2-хлор-3-метилпиридина (коммерческий продукт), как описано в примере 19, стадия 1.

Стадия 2. 3-Бром-6-хлор-5-метилпиколинонитрил.

3-Бром-6-хлор-5-метилпиколинонитрил получали из (Z)-3-хлор-5-(2-этоксивинил)пиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 19, стадия 2.

Стадия 3. 3-Бром-6-хлор-5-(2-гидрокси-2-фенилэтил)пиколинонитрил.

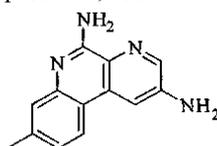
Раствор 3-бром-6-хлор-5-метилпиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии) в ТГФ (0,2 М) охлаждали до -78°C . По каплям добавляли диизопропиламид лития (2н. раствор, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем добавляли бензальдегид (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 30 мин, а затем медленно нагревали до КТ. Реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические фазы концентрировали. После экспресс-хроматографии (силикагель, элюент: EtOAc в гексане, 20-50%) получали 3-бром-6-хлор-5-(2-гидрокси-2-фенилэтил)пиколинонитрил в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 4. 3-Метил-9-фенил-9,10-дигидробензо[f]фуоро[2,3-b][1,7]нафтиридин-6-амин.

3-Метил-9-фенил-9,10-дигидробензо[f]фуоро[2,3-b][1,7]нафтиридин-6-амин получали из 3-бром-6-хлор-5-метилпиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 4.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,45 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 5,93 (t, 1H), 5,93 (ушир.s, 2H), 3,86 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 2,44 (s, 3H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 328,1.

Пример 54. 8-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2,5-диамин



Стадия 1. трет-Бутиловый эфир 5,6-дихлорпиридин-3-илкарбаминовой кислоты.

В раствор 5,6-дихлорпиридин-3-амина (коммерческий продукт) в ТГФ (0,2 М) при перемешивании при 0°C добавляли $(\text{BOC})_2\text{O}$ (1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали при 40°C до полного превращения по данным ТСХ. Затем реакционную смесь концентрировали. После экспресс-хроматографии (силикагель, элюент: EtOAc в гексане, 20-50%) неочищенного продукта получали трет-бутиловый эфир 5,6-дихлорпиридин-3-илкарбаминовой кислоты.

Стадия 2. трет-Бутиловый эфир 5-хлор-6-цианопиридин-3-илкарбаминовой кислоты.

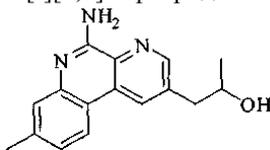
трет-Бутиловый эфир 5-хлор-6-цианопиридин-3-илкарбаминовой кислоты получали из трет-бутилового эфира 5,6-дихлорпиридин-3-илкарбаминовой кислоты (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 42, стадия 1.

Стадия 3. 8-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2,5-диамин.

8-Метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2,5-диамин получали (побочный продукт) вместе с трет-бутиловым эфиром 5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-илкарбаминовой кислоты (основной продукт) из трет-бутилового эфира 5-хлор-6-цианопиридин-3-илкарбаминовой кислоты (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 5, стадия 2.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,99 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 225,1.

Пример 55. 1-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)пропан-2-ол



Стадия 1. 3-Бром-5-метилпиколинонитрил.

3-Бром-5-метилпиколинонитрил получали из 2,3-дибром-5-метилпиридина (коммерческий продукт), как описано в примере 42, стадия 1.

Стадия 2. 3-Бром-5-(2-гидроксипропил)пиколинонитрил.

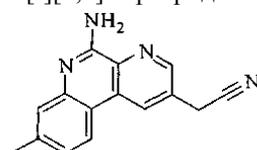
3-Бром-5-(2-гидроксипропил)пиколинонитрил получали из 3-бром-5-метилпиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии) и ацетальдегида, как описано в примере 53, стадия 3.

Стадия 3. 1-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)пропан-2-ол.

1-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)пропан-2-ол получали из 3-бром-5-(2-гидроксипропил)пиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 53, стадия 4.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,72 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,28 (d, 3H). LRMS: [M+H] 268,1.

Пример 56. 2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетонитрил



Стадия 1. 2,3-Дихлор-5-((метоксиметокси)метил)пиридин.

В раствор (5,6-дихлорпиридин-3-ил)метанола (коммерческий продукт) в CH₂Cl₂ (0,2 М) при 0°C при перемешивании добавляли триэтиламин (3 экв.) и хлор(метокси)метан (2 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией (силикагель, элюент: 20-50% EtOAc в гексане), при этом получали 2,3-дихлор-5-((метоксиметокси)метил)пиридин в виде бесцветного масла.

Стадия 2. 3-Хлор-5-((метоксиметокси)метил)пиколинонитрил.

3-Хлор-5-((метоксиметокси)метил)пиколинонитрил получали из 2,3-дихлор-5-((метоксиметокси)метил)пиридина (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 42, стадия 1.

Стадия 3. 3-Хлор-5-(гидроксиметил)пиколинонитрил.

В перемешиваемый раствор 2,3-дихлор-5-((метоксиметокси)метил)пиридина (полученного на предыдущей стадии) в метаноле (0,2 М) добавляли конц. HCl (10 экв.). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный неочищенный продукт очищали хроматографией (силикагель, элюент: 20-50% EtOAc в гексане), при этом получали 3-хлор-5-(гидроксиметил)пиколинонитрил.

Стадия 4. 3-Хлор-5-(хлорметил)пиколинонитрил.

В перемешиваемый раствор 3-хлор-5-(гидроксиметил)пиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии) в CH₂Cl₂ (0,2 М) при 0°C добавляли тионилхлорид (10 экв.). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный неочищенный продукт очищали хроматографией (силикагель, элюент: 20-50% EtOAc в гексане), при этом получали 3-хлор-5-(хлорметил)пиколинонитрил в виде бесцветного масла.

Стадия 5. 3-Хлор-5-(цианометил)пиколинонитрил.

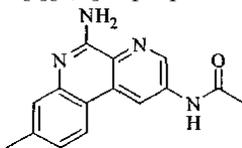
В раствор 3-хлор-5-(хлорметил)пиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии) в ДМСО (0,2 М) добавляли цианид натрия (1,25 экв.). Реакционную смесь нагревали при 130°C в микроволновом реакторе и выливали в воду и EtOAc, а затем экстрагировали EtOAc. Органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. После экспресс-хроматографии неочищенного продукта (силикагель, элюент: 20-50% EtOAc в гексане) получали 3-хлор-5-(цианометил)пиколинонитрил.

Стадия 6. 2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетонитрил.

2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетонитрил получали из 3-хлор-5-(цианометил)пиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 4.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,79 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 4,15 (d, 2H), 2,43 (s, 3H). LRMS: [M+H] 249,1.

Пример 57. N-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетамид



Стадия 1. N-(5,6-Дихлорпиридин-3-ил)ацетамид.

В раствор 5,6-дихлорпиридин-3-амина (коммерческий продукт) и триэтиламина (3 экв.) в CH_2Cl_2 (0,2 М) при 0°C добавляли ацетилхлорид (2 экв.). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный неочищенный остаток очищали хроматографией (силикагель, элюент: 20-50% EtOAc в гексане), при этом получали N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)ацетамид.

Стадия 2. N-(5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил)ацетамид.

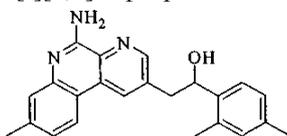
N-(5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил)ацетамид получали из N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)ацетамида (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 42, стадия 1.

Стадия 3. N-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетамид.

N-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетамид получали из N-(5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)ацетамида (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 4.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10,99 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 267,1.

Пример 58. 2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-(2,4-диметилфенил)этанол



Стадия 1. 3-Бром-5-(2-(2,4-диметилфенил)-2-гидроксиэтил)пиколинитрил.

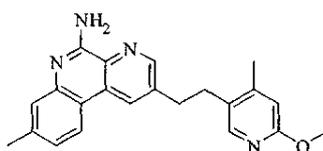
3-Бром-5-(2-(2,4-диметилфенил)-2-гидроксиэтил)пиколинитрил получали из 3-бром-5-метилпиколинитрила (пример 55, стадия 1) и 2,4-диметилбензальдегида, как описано в примере 53, стадия 3.

Стадия 2. 2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-(2,4-диметилфенил)этанол.

2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-(2,4-диметилфенил)этанол получали из 3-бром-5-(2-(2,4-диметилфенил)-2-гидроксиэтил)пиколинитрила (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 53, стадия 4.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,67 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,31 (dd, 1H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 358,2.

Пример 59. 2-(2-(6-Метокси-4-метилпиридин-3-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 2-Метокси-4-метил-5-((триэтилсилил)этинил)пиридин.

2-Метокси-4-метил-5-((триэтилсилил)этинил)пиридин получали из 5-бром-2-метокси-4-метилпиридина (коммерческий продукт), как описано в примере 44, стадия 1.

Стадия 2. 5-Этинил-2-метокси-4-метилпиридин.

5-Этинил-2-метокси-4-метилпиридин получали из 2-метокси-4-метил-5-((триэтилсилил)этинил)пиридина (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 2.

Стадия 3. 3-Хлор-5-((6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)этинил)пиколинитрил.

3-Хлор-5-((6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)этинил)пиколинитрил получали из 5-этинил-2-метокси-4-метилпиридина (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 3.

Стадия 4. 2-((6-Метокси-4-метилпиридин-3-ил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

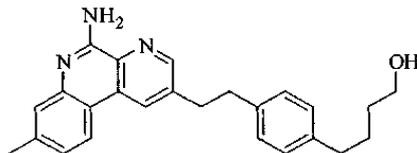
2-((6-Метокси-4-метилпиридин-3-ил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 3-хлор-5-((6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)этинил)пиколинитрила (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 4.

Стадия 5. 2-(2-(6-Метокси-4-метилпиридин-3-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

2-(2-(6-Метокси-4-метилпиридин-3-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 2-((6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 5.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,65 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,39 (ушир.s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,17-3,11 (dd, 2H), 3,03-2,98 (dd, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 359,2.

Пример 60. 4-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)бутан-1-ол



Стадия 1. 4-(4-((Триметилсилил)этинил)фенил)бут-3-ин-1-ол.

4-(4-((Триметилсилил)этинил)фенил)бут-3-ин-1-ол получали из ((4-бромфенил)этинил)триметилсилана (коммерческий продукт) и бут-3-ин-1-ола (коммерческий продукт), как описано в примере 44, стадия 1.

Стадия 2. 4-(4-Этинилфенил)бут-3-ин-1-ол.

4-(4-Этинилфенил)бут-3-ин-1-ол получали из 4-(4-((триметилсилил)этинил)фенил)бут-3-ин-1-ола, как описано в примере 44, стадия 2.

Стадия 3. 5-((4-(4-Гидроксипут-1-инил)фенил)этинил)-3-метилпиколинонитрил.

5-((4-(4-Гидроксипут-1-инил)фенил)этинил)-3-метилпиколинонитрил получали из 4-(4-этинилфенил)бут-3-ин-1-ола (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 3.

Стадия 4. 4-(4-((5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)фенил)бут-2-ин-1-ол.

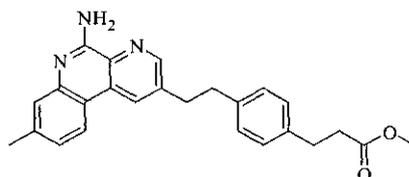
4-(4-((5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)фенил)бут-2-ин-1-ол получали из 5-((4-(4-гидроксипут-1-инил)фенил)этинил)-3-метилпиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 4.

Стадия 5. 4-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)бутан-1-ол.

4-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)бутан-1-ол получали из 4-(4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)фенил)бут-2-ин-1-ола (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 5.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,58 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (dd, 4H), 6,20 (ушир.s, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,20-3,15 (dd, 2H), 3,06-3,01 (dd, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,75-1,57 (m, 4H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 386,2.

Пример 61. Метилвый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановой кислоты



Стадия 1. Метилвый эфир 3-(4-йодфенил)пропановой кислоты.

В перемешиваемый раствор 3-(4-йодфенил)пропановой кислоты (коммерческий продукт) в толуоле и метаноле (9:1, 0,2 М) при 0°C добавляли (диазометил)триметилсилан (1н. раствор в Et_2O , 2 экв.). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный неочищенный продукт очищали хроматографией (силикагель, элюент: 20-50% EtOAc в гексане), при этом получали метилвый эфир 3-(4-йодфенил)пропановой кислоты.

Стадия 2. Метилвый эфир-3-(4-этинилфенил)пропановой кислоты.

Метилвый эфир-3-(4-этинилфенил)пропановой кислоты получали из метилового эфира 3-(4-йодфенил)пропановой кислоты (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадии 1 и 2.

Стадия 3. Метилвый эфир-3-(4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)фенил)пропановой кислоты.

Метилвый эфир-3-(4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)фенил)пропановой кислоты получали из метилового эфира 3-(4-этинилфенил)пропановой кислоты (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 3.

Стадия 4. Метилвый эфир 3-(4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)фенил)пропановой кислоты.

Метилвый эфир 3-(4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)фенил)пропановой кислоты получали из метилового эфира 3-(4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)фенил)пропановой кислоты (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 4.

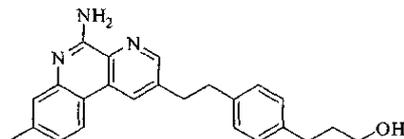
Стадия 5. Метилвый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановой кислоты.

Метилвый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановой кислоты получали из метилового эфира 3-(4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-

ил)этинил)фенил)пропановой кислоты (полученного на предыдущей стадии), как описано в примере 44, стадия 5.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,83 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21-7,12 (m, 5H), 7,05 (ушир.s, 2H), 7,05 (dd, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,19-3,13 (dd, 2H), 3,06-3,00 (dd, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS: [M+H] 400,2.

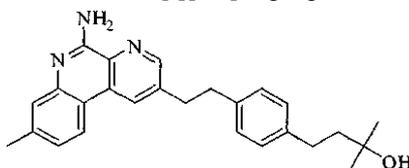
Пример 62. 3-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропан-1-ол



3-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропан-1-ол получали из метилового эфира 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановой кислоты (полученного, как описано в примере 61), как описано в примере 42, стадия 3.

^1H ЯМР, трифторацетат, (ДМСО- d_6): δ 9,56 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,13 (dd, 2H), 7,05 (dd, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,18-3,12 (dd, 2H), 3,02-2,95 (dd, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,65-1,57 (m, 2H). LRMS: [M+H] 372,2.

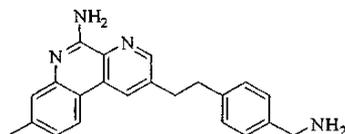
Пример 63. 4-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)-2-метилбутан-2-ол



В раствор метилового эфира 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановой кислоты (полученного, как описано в примере 61) в ТГФ (0,2 М) при 0°C по каплям добавляли раствор метилмагний бромида в ТГФ (1,0 М, 2 экв.). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный неочищенный продукт очищали хроматографией (силикагель, элюент: 50-100% EtOAc в гексане), при этом получали 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)-2-метилбутан-2-ол.

^1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 8,64 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,18-7,07 (m, 4H), 6,67 (ушир.s, 2H), 3,24-3,16 (dd, 2H), 3,08-3,01 (dd, 2H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). LRMS: [M+H] 400,2.

Пример 64. 2-(4-(Аминометил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензонитрил.

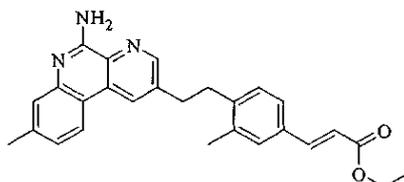
4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензонитрил получали из 4-этинилбензонитрила (коммерческий продукт), как описано в примере 44, стадии 3-5.

Стадия 2. 2-(4-(Аминометил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

В раствор 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензонитрила (полученного на предыдущей стадии) в этаноле и гидроксиде аммония (4:1, 0,2 М), перемешиваемый при КТ, добавляли никель Ренея (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода до полного завершения реакции по данным ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита. Целит промывали EtOAc. Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме и полученный неочищенный продукт очищали хроматографией (силикагель, элюент: 50-100% EtOAc в гексане), при этом получали 2-(4-(аминометил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

^1H ЯМР, трифторацетат (метанол- d_4): δ 8,81 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,36 (dd, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,20-3,14 (dd, 2H), 2,55 (s, 3H). LRMS: [M+H] 343,2.

Пример 65. (Е)-Этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)акриловой кислоты



Стадия 1. (4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)метанол.

(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)метанол получали из ме-

тилового эфира 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 115), как описано в примере 42, стадия 3.

Стадия 2. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензальдегид.

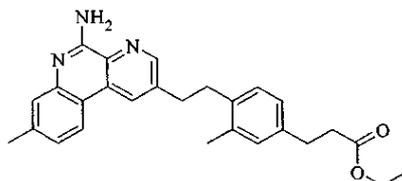
В раствор (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)метанола (полученного на предыдущей стадии) в ДМСО добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, а затем разбавляли водой. После экстракции EtOAc и концентрирования получали неочищенный продукт, который очищали хроматографией (силикагель, элюент: 50-100% EtOAc в гексане), при этом получали 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензальдегид.

Стадия 3. (Е)-Этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)акриловой кислоты.

В перемешиваемую суспензию NaH (3 экв.) в ТГФ (0,2 М) при 0°C добавляли этиловый эфир 2-(диэтоксифосфорил)уксусной кислоты (коммерческий продукт) (3 экв.). После перемешивания в течение 30 мин по каплям добавляли раствор 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензальдегида (полученного на предыдущей стадии) в ТГФ (0,2 М). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакцию останавливали при добавлении насыщенного раствора NH₄Cl и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили и концентрировали, при этом получали неочищенный продукт, который очищали хроматографией (силикагель, элюент: 50-100% EtOAc в гексане), при этом получали (Е)-этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)акриловой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР: (CDCl₃): δ 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,19 (q, 2H), 3,10-2,95 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,26 (t, 3H). LRMS: [M+H] 426,2.

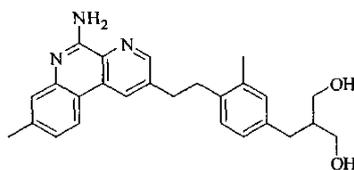
Пример 66. Этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропановой кислоты



Этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропановой кислоты получали из (Е)-этилового эфира 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)акриловой кислоты (полученного, как описано в примере 65), как описано в примере 44, стадия 5.

¹H ЯМР: (CDCl₃): δ 8,55 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,98-6,88 (m, 3H), 6,02 (s, 2H), 4,06 (q, 2H), 3,04 (dd, 2H), 2,93 (dd, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,17 (t, 3H). LRMS: [M+H] 428,2.

Пример 67. 2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензил)пропан-1,3-диол



Стадия 1. Диэтиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензил)малоновой кислоты.

В раствор (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)метанола (полученного, как описано в примере 65, стадия 1) (0,2 М) и диэтилмалоната (2 экв.) в безводном толуоле при перемешивании добавляли трибутилфосфин (2 экв.) и N¹,N¹,N²,N²-тетраметил diazen-1,2-дикарбоксамид (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали хроматографией (силикагель, элюент: 50-100% EtOAc в гексане), при этом получали диэтиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензил)малоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

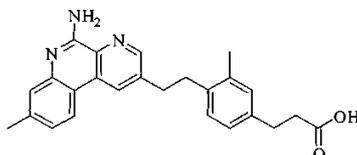
Стадия 2. 2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензил)пропан-1,3-диол.

2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензил)пропан-1,3-диол получали из диэтилового эфира 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензил)малоновой кислоты (полученный на предыдущей стадии), как описано в примере 42, стадия

3.

¹H ЯМР: (метанол-d₄): δ 8,51 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 3,42 (d, 4H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,47 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). LRMS: [M+H] 416,2.

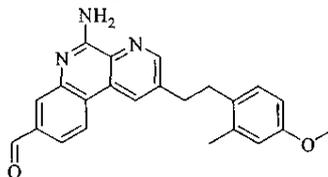
Пример 68. 3-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропановая кислота



Раствор этилового эфира 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропановой кислоты (полученного, как описано в примере 66) в 1н. NaOH, ТГФ и метаноле (1:5:2, 0,1н.) нагревали при 60°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ реакцию смесь нейтрализовали 1н. HCl до pH 7 и концентрировали, при этом получали неочищенный остаток, который очищали хроматографией (силикагель, элюент: 0-20% метанол в дихлорметане), при этом получали (Е)-этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)акриловой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР: (метанол-d₄): δ 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 3,19 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LRMS: [M+H] 400,2.

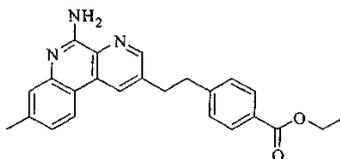
Пример 69. 5-Амино-2-(4-метокси-2-метилфенил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегид



5-Амино-2-(4-метокси-2-метилфенил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегид получали из (5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанола (полученного, как описано в примере 108), как описано в примере 65, стадия 2.

¹H ЯМР: (CDCl₃): δ 10,19 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,30 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,16 (dd, 2H), 3,02 (dd, 2H), 2,29 (s, 3H). LRMS: [M+H] 372,2.

Пример 70. Этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойной кислоты



Стадия 1. Этиловый эфир 4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)бензойной кислоты.

Раствор 3,5-дихлорпиколинонитрила (коммерческий продукт) (1,0 экв.), этилового эфира 4-этинилбензойной кислоты (коммерческий продукт) (1,0 экв.), транс-дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (10 мол.%), йодида меди(I) (20 мол.%) и триэтиламина (5,0 экв.) в ДМФА (0,3 М) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли этилацетатом и 10% водным раствором гидроксида аммония. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-20% этилацетат в гексане, при этом получали этиловый эфир 4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)бензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. Этиловый эфир 4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)бензойной кислоты.

Раствор этилового эфира 4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)бензойной кислоты (полученного на предыдущей стадии) (1,0 экв.), трет-бутилового эфира 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)фенилкарбаминового кислоты (полученного, как описано в примере 5, стадия 2) (2,6 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (10 мол.%) и карбоната калия (5,3 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,2 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% MeOH в ДХМ. Две фазы разделяли. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очи-

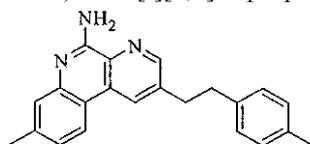
щали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-40% этилацетат в толуоле, при этом получали этиловый эфир 4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойной кислоты.

Стадия 3. Этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойной кислоты.

Раствор этилового эфира 4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойной кислоты (полученного на предыдущей стадии) (1,0 экв.) в смеси ТГФ/этилацетат (1:1, 0,05 М) продували азотом и добавляли палладий-на-угле (10 мас.%). Реакционный сосуд вакуумировали, продували водородом и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали 2% MeOH в ДХМ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% MeOH в ДХМ, при этом получали этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойной кислоты.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,80 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,40-7,42 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,55 (ушир., 2H), 4,28 (q, 2H), 3,2-3,3 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,31 (t, 3H). LRMS: [M+H] 386,2.

Пример 71. 8-Метил-2-(4-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Хлор-5-(паратоллилэтил)пиколинонитрил.

Раствор 3,5-дихлорпиколинонитрила (коммерческий продукт) (1,0 экв.), 1-этил-4-метилбензола (коммерческий продукт) (1,0 экв.), транс-дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (10 мол.%), йодида меди(I) (20 мол.%) и триэтиламина (5,0 экв.) в ДМФА (0,3 М) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли этилацетатом и 10% водным раствором гидроксида аммония. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали перемешиванием в горячей смеси эфир/гексан и фильтровали, при этом получали 3-хлор-5-(паратоллилэтил)пиколинонитрил.

Стадия 2. 8-Метил-2-(паратоллилэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

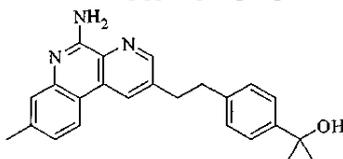
Раствор 3-хлор-5-(паратоллилэтил)пиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии) (1,0 экв.), трет-бутилового эфира 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученного, как описано в примере 5, стадия 2) (1,2 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладия (10 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (4,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,2 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% MeOH в ДХМ. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали 2% MeOH в ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-40% этилацетат в толуоле, при этом получали 8-метил-2-(паратоллилэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Стадия 3. 8-Метил-2-(4-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 8-метил-2-(паратоллилэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (полученного на предыдущей стадии) (1,0 экв.) в смеси EtOH/этилацетат (1:1, 0,05 М) продували азотом и добавляли палладий-на-угле (10 мас.%). Реакционный сосуд вакуумировали, продували водородом и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали 2% MeOH в ДХМ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% MeOH в ДХМ, при этом получали 8-метил-2-(4-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13-7,15 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,6 (ушир., 2H), 3,19 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LRMS: [M+H] 328,1.

Пример 72. 2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропан-2-ол

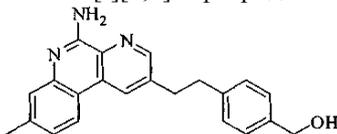


В раствор этилового эфира 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойной кислоты (полученный, как описано в примере 70) (1,0 экв.) в ДХМ при 0°C добавляли 3,0 М метилмагний йодид (10 экв.) в эфире и выдерживали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1н. водный раствор HCl и эфир. После перемешивания в течение 15 мин реакцию смесь

нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Две фазы разделяли и водный слой экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВР, элюент: градиент MeCN в воде 10-50%, а затем экстрагировали ДХМ, при этом получали 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропан-2-ол.

1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,73 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,5 (ушир., 2H), 3,94 (s, 1H), 3,21 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). LRMS: [M+H] 372,2.

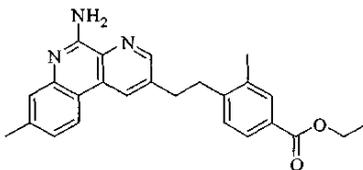
Пример 73. (4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)метанол



В раствор этилового эфира 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойной кислоты (пример 70) (1,0 экв.) в ТГФ (0,1 М) при 0°C добавляли 1,0 М триэтилборгидрид лития в ТГФ (10 экв.) и нагревали при КТ в течение 2 ч. Медленно добавляли 1н. водный раствор HCl и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Две фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ЖХВР, элюент: градиент MeCN в воде 10-50%, а затем экстрагировали ДХМ, при этом получали (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)метанол.

1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,21-7,28 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 6,5 (ушир., 2H), 4,56 (s, 2H), 4,1 ушир. t, 1H), 3,10-3,23 (m, 4H), 2,44 (s, 3H). LRMS: [M+H] 344,2.

Пример 74. Этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты



Стадия 1. Этиловый эфир 4-бром-3-метилбензойной кислоты.

В раствор 4-бром-3-метилбензойной кислоты (коммерческий продукт) (1,0 экв.) в EtOH (0,3 М) добавляли тионилхлорид (1,5 экв.) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель концентрировали в вакууме, остаток разбавляли эфиром и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Две фазы разделяли и водный слой экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме, при этом получали этиловый эфир 4-бром-3-метилбензойной кислоты.

Стадия 2. Этиловый эфир 3-метил-4-((триэтилсилил)этинил)бензойной кислоты.

Раствор этилового эфира 4-бром-3-метилбензойной кислоты (полученного на предыдущей стадии) (1,0 экв.), триэтил(этинил)силана (1,1 экв.), транс-дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (10 мол.%), йодида меди(I) (20 мол.%) и триэтиламина (5,0 экв.) в ДМФА (0,3 М) перемешивали при 60°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию останавливали при добавлении насыщенного водного раствора гидроксида аммония. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали этиловый эфир 3-метил-4-((триэтилсилил)этинил)бензойной кислоты в виде масла желтого цвета.

Стадия 3.

Этиловый эфир 4-этинил-3-метилбензойной кислоты.

В раствор этилового эфира 3-метил-4-((триэтилсилил)этинил)бензойной кислоты (полученного на предыдущей стадии) (1,0 экв.) в ТГФ (0,3 М) при 0°C по каплям добавляли 1,0 М ТБАФ в ТГФ (1,2 экв.). После перемешивания в течение 10 мин при 0°C реакцию останавливали при добавлении насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Две фазы разделяли и водный слой экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% этилацетат в гексане, при этом получали этиловый эфир 4-этинил-3-метилбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4. Этиловый эфир 4-((5-хлор-6-циано-3-пиридин-3-ил)этинил)-3-метилбензойной кислоты.

Раствор 3,5-дихлорпиридинонитрила (1,0 экв.), этилового эфира 4-этинил-3-метилбензойной кислоты (полученного на предыдущей стадии) (1,0 экв.), транс-дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (10

мол.%), йодида меди(I) (20 мол.% и триэтиламина (5,0 экв.) в ДМФА (0,3 М) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения по КТ реакционную смесь разбавляли этилацетатом и 10% водным раствором гидроксида аммония. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали экспресс-хроматографией в системе COMBI-FLASH® (ISCO), элюент: 0-10% этилацетат в гексане, при этом получали этиловый эфир 4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)-3-метилбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 5. Этиловый эфир 4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)-3-метилбензойной кислоты.

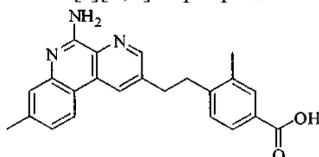
Раствор этилового эфира 4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)-3-метилбензойной кислоты (полученный на предыдущей стадии) (1,0 экв.), трет-бутилового эфира 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученного в примере 5, стадия 2) (1,1 экв.), тетра-кис(трифенилфосфин)палладия (8 мол.%) и карбоната калия (3,0 экв.) в смеси толуол/этанол (9:1, 0,2 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли 2% MeOH в ДХМ. Две фазы разделяли. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-40% этилацетат в толуоле, при этом получали этиловый эфир 4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)-3-метилбензойной кислоты.

Стадия 6. Этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты.

Раствор этилового эфира 4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)-3-метилбензойной кислоты (полученного на предыдущей стадии) (1,0 экв.) в смеси ТГФ/этилацетат (1:1, 0,05 М) продували азотом и добавляли 10% палладий-на-угле (10 мас.%). Реакционный сосуд вакуумировали, продували водородом и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали 2% MeOH в ДХМ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 30-100% этилацетат в гексане, при этом получали этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,79 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,5 (ушир., 2H), 4,29 (q, 2H), 3,19-3,22 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,31 (t, 3H). LRMS: [M+H] 400,2.

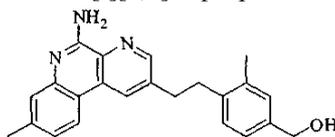
Пример 75. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойная кислота



В раствор этилового эфира 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (полученной, как описано в примере 74) (1,0 экв.) в EtOH добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (1,5 экв.) и нагревали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением 1н. водного раствора HCl (1,5 экв.) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ЖХВР, элюент: градиент MeCN в воде 10-50%, а затем концентрировали в вакууме, при этом получали трифторацетат.

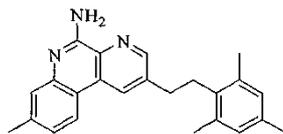
¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,94-7,96 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,62-6,66 (m, 2H), 6,39 (d, 1H), 2,36-2,5 (m, 4H), 1,73 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). LRMS: [M+H] 372,2.

Пример 76. (4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)метанол



В раствор этилового эфира 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (полученной, как описано в примере 74) (1,0 экв.) в ТГФ (0,1М) при -78°C добавляли 1,0 М диизобутилалюминийгидрид в толуоле (10 экв.) и нагревали до КТ в течение 2 ч. Затем медленно добавляли 1,5 М водный раствор соли Рошеля и этилацетат, смесь перемешивали в течение 45 мин. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВР, элюент: градиент MeCN в воде 10-50%, а затем экстрагировали ДХМ, при этом получали (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)метанол.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,77 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 4H), 6,5 (ушир., 2H), 4,54 (s, 2H), 4,05 (ушир., 1H), 3,08-3,18 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). LRMS: [M+H] 358,2.
Пример 77. 8-Метил-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Хлор-5-(мезитилэтинил)пиколинонитрил.

Раствор 3,5-дихлорпиколинонитрила (1,0 экв.), 2-этинил-1,3,5-триметилбензола (коммерческий продукт) (1,0 экв.), транс-дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (10 мол.%), йодида меди(I) (20 мол.%) и триэтиламина (5,0 экв.) в ДМФА (0,3 М) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли этилацетатом и 10% водным раствором гидроксида аммония. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-10% этилацетат в гексане, при этом получали 3-хлор-5-(мезитилэтинил)пиколинонитрил в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. 2-(Мезитилэтинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

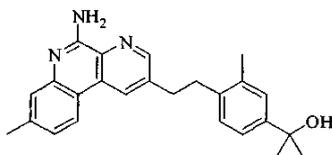
Раствор 3-хлор-5-(мезитилэтинил)пиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии) (1,0 экв.), трет-бутилового эфира 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученного, как описано в примере 5, стадия 2) (1,1 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (8 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (3,0 экв.) в смеси толуол/этанол (4:1, 0,2 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% MeOH в ДХМ. Две фазы разделяли. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-40% этилацетат в толуоле, при этом получали 2-(мезитилэтинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Стадия 3. 8-Метил-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 2-(мезитилэтинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (полученного на предыдущей стадии) (1,0 экв.) в EtOH (0,05M) продували азотом и добавляли палладий-на-угле (10 мас.%). Реакционный сосуд вакуумировали, продували водородом и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали 2% MeOH в ДХМ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-50% этилацетат в гексане, при этом получали 8-метил-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,73-8,74 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,55 (ушир., 2H), 3,07 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,22 (s, 3H). LRMS: [M+H] 356,2.

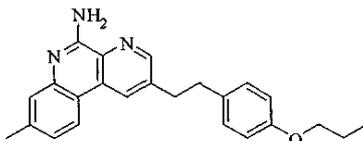
Пример 78. 2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол



В раствор этилового эфира 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (полученной, как описано в примере 74) (1,0 экв.) в ДХМ при 0°C добавляли 3,0 М раствор метилмагний йодида в эфире (10 экв.) и выдерживали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и реакцию останавливали при добавлении воды. После перемешивания в течение 15 мин реакцию смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и добавляли этилацетат. Две фазы разделяли и водный слой три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-5% MeOH в ДХМ, при этом получали 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,72-8,75 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,12-7,14 (m, 2H), 6,6 (ушир., 2H), 3,91 (s, 1H), 3,07-3,18 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). LRMS: [M+H] 386,2.

Пример 79. 8-Метил-2-(4-пропоксифенэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Хлор-5-((4-пропоксифенил)этинил)пиколинонитрил.

Раствор 3,5-дихлорпиколинонитрила (1,0 экв.), 1-этинил-4-пропоксибензола (коммерческий продукт) (1,0 экв.), транс-дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (10 мол.%), йодида меди(I) (20 мол.%) и триэтиламина (5,0 экв.) в ДМФА (0,3 М) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли этилацетатом и 10% водным раствором гидроксида аммония. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-10% этилацетат в гексане, при этом получали 3-хлор-5-((4-пропоксифенил)этинил)пиколинонитрил в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. 3-Хлор-5-(4-пропоксифенетил)пиколинонитрил.

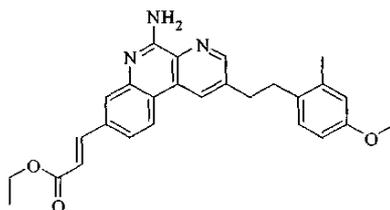
Раствор 3-хлор-5-((4-пропоксифенил)этинил)пиколинонитрила (полученного на предыдущей стадии) (1,0 экв.) в EtOH (0,05 М) продували азотом и добавляли оксид платины(VI) (0,5 экв.). Реакционный сосуд вакуумировали, продували водородом и смесь перемешивали в течение 5 ч при КТ. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали 2% MeOH в ДХМ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-15% этилацетат в гексане, при этом получали 3-хлор-5-(4-пропоксифенетил)пиколинонитрил.

Стадия 3. 8-Метил-2-(4-пропоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 3-хлор-5-(4-пропоксифенетил)пиколинонитрил (полученный на предыдущей стадии) (1,0 экв.), трет-бутилового эфира 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (полученный, как описано в примере 5, стадия 2) (1,1 экв.), тетра-кис(трифенилфосфин)палладия (8 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (3,0 экв.) в толуоле (0,2 М) перемешивали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли 2% MeOH в ДХМ. Две фазы разделяли. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-40% этилацетат в толуоле, при этом получали 8-метил-2-(4-пропоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

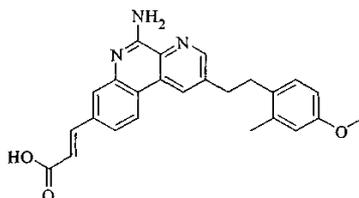
1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15-7,17 (m, 3H), 6,81 (d, 2H), 6,5 (ушир., 2H), 3,87 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 0,99 (t, 3H). LRMS: [M+H] 372,2.

Пример 80. (E)-Этиловый эфир 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловой кислоты



(E)-Этиловый эфир 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловой кислоты получали из 5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегида (как описано в примере 69) и этилового эфира 2-(диэтоксифосфорил)уксусной кислоты (коммерческий продукт), как описано в примере 65, стадия 3. LRMS: [M+H] 442,2.

Пример 81. (E)-3-(5-Амино-2-(4-метокси-2-метилфенэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловая кислота

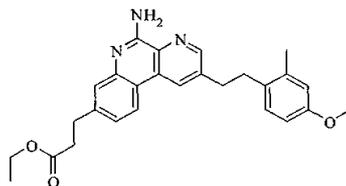


(E)-3-(5-Амино-2-(4-метокси-2-метилфенэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловую кислоту получали из (E)-этилового эфира 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловой кислоты (полученного, как описано в примере 80), как описано в примере 68.

1H ЯМР, трифторацетат (DMCO- d_6): δ 12,66 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,95 (d,

1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,77-6,71 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,30 (s, 3H). LRMS: [M+H] 414,2.

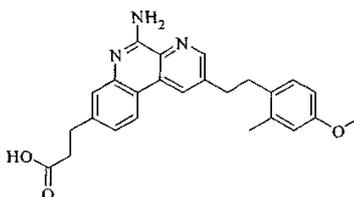
Пример 82. Этиловый эфир 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановой кислоты



Этиловый эфир 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановой кислоты получали из (E)-этилового эфира 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловой кислоты (полученного, как описано в примере 80), как описано в примере 44, стадия 5.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,63 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,15 (ушир.s, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,12 (dd, 4H), 2,99 (dd, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,27 (t, 2H), 0,99 (t, 3H). LRMS: [M+H] 444,2.

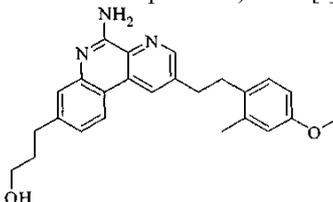
Пример 83. 3-(5-Амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановая кислота



3-(5-Амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановую кислоту получали из этилового эфира 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановой кислоты (полученного, как описано в примере 82), как описано в примере 68.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,18 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,09 (dd, 2H), 2,96 (dd, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,27 (s, 3H). LRMS: [M+H] 416,2.

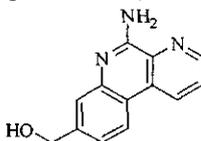
Пример 84. 3-(5-Амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропан-1-ол



3-(5-Амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропан-1-ол получали из этилового эфира 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановой кислоты (полученного, как описано в примере 82), как описано в примере 42, стадия 3.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,54 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,98 (ушир.s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,03 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H). LRMS: [M+H] 402,2.

Пример 85. (5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол



Стадия 1. 2-(трет-Бутоксикарбониламино)-4-(метоксикарбонил)фенилбороновая кислота.

Раствор гидрохлорида 2-амино-4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (коммерческий продукт) (1,0 экв.), триэтиламина (3,0 экв.), ди-трет-бутилдикарбоната (1,1 экв.) и диметиламинопиридина (0,1 экв.) в CH₃CN (0,3 M) перемешивали при 40°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-30% MeOH/ДХМ, при этом получали 2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(метоксикарбонил)фенилбороновую кислоту в виде твердого вещества коричневого цвета.

Стадия 2. Метилвый эфир 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (получен-

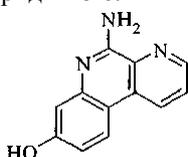
ный на предыдущей стадии) (1,0 экв.), 3-бромпиколинонитрила (1,0 экв.), тетра-кис(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в смеси толуол/этанол (2:1, 0,03 М) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ реакционную смесь фильтровали и осадок собирали, промывали EtOAc, при этом получали метиловый эфир 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

Стадия 3. (5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол.

В раствор метилового эфира 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты (полученного на предыдущей стадии) (1,0 экв.) в EtOH (0,03 М) добавляли NaBH₄ (10 экв.) при 25°C. Раствор нагревали при 80°C в течение 5 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между насыщенным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-10% MeOH/ДХМ, при этом получали (5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,82 (dd, 1H), 8,77 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,66 (s, 2H). LRMS: [M+H] 226,1

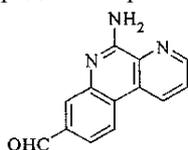
Пример 86. 5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ол



В раствор 8-метоксибензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин (полученного, как описано в примере 10) (1,0 экв.) в ДХМ (0,04 М) по каплям добавляли BBr₃ (2,5 экв.) в атмосфере N₂ при -20°C. Реакционную смесь нагревали до КТ в течение 30 мин, а затем перемешивали в течение ночи. Реакцию останавливали при добавлении насыщенного раствора NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO), элюент: 0-20% MeOH/ДХМ, при этом получали 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ол в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,90 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,11 (ушир.s, 2H), 7,10(d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,86 (ушир.s, 1H). LRMS: [M+H] 212,1.

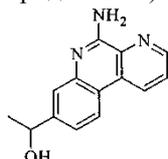
Пример 87. 5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегид



Раствор (5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанола (пример 85, 1,0 экв.) и активированный MnO₂ (20 экв.) в ДХМ (0,1 М) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, MnO₂ отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: MeOH/ДХМ, 0-10%), при этом получали 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегид в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 10,19 (s, 1H), 9,14 (dd, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 6,96 (ушир.s, 2H). LRMS: [M+H] 224,1.

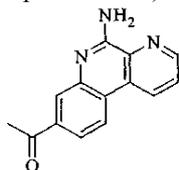
Пример 88. 1-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)этанол



В раствор 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегида (пример 87, 1,0 экв.) в ТГФ (0,02 М) добавляли MeLi (2,5 экв.) при -78°C. Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение ночи, реакцию останавливали насыщенным раствором NH₄Cl и полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: MeOH/ДХМ, 0-5%), при этом получали 1-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)этанол в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (метанол- d_4): δ 8,94 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 4,97 (q, 1H), 1,53 (d, 3H). LRMS: [M+H] 240,1.

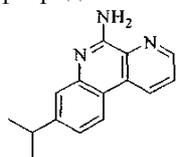
Пример 89. 1-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)этанон



Раствор 1-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)этанол (пример 88, 1,0 экв.) и активированный MnO_2 (20 экв.) в ДХМ (0,1 М) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, MnO_2 отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBI-FLASH® (ISCO) (элюент: MeOH/ДХМ, 0-5%), при этом получали 1-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)этанон в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 9,11 (dd, 1H), 8,99 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 6,90 (ушир.s, 2H), 2,70 (s, 3H). LRMS: [M+H] 238,1.

Пример 90. 8-Изопропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропан-2-ол.

В раствор метилового эфира 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты (пример 85, стадия 2, 1,0 экв.) в ТГФ (0,02 М) добавляли MeLi (10 экв.) при -78°C . Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение ночи, реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl и полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: MeOH/ДХМ, 0-10%), при этом получали 2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропан-2-ол в виде масла желтого цвета.

Стадия 2. 8-(Проп-1-ен-2-ил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

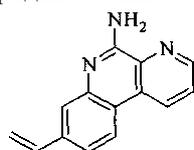
Раствор 2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропан-2-ола (предыдущая стадия, 1,0 экв.) и p-TsOH (2 экв.) в толуоле (0,01 М) перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NaHCO_3 и полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: MeOH/ДХМ, 0-5%), при этом получали 8-(проп-1-ен-2-ил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 3. 8-Изопропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Смесь 8-(проп-1-ен-2-ил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин (предыдущая стадия, 1,0 экв.) и Pd/C (влажный 10 мас.%) в EtOH перемешивали в атмосфере H_2 (из баллона) в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, Pd/C отделяли фильтрованием через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-60%), при этом получали 8-изопропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,98 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,66 (ушир.s, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 1,33 (d, 6H). LRMS: [M+H] 238,1.

Пример 91. 8-Винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин

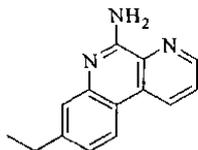


В раствор метилтрифенилфосфонийиодида (6,0 экв.) добавляли n-BuLi (7,0 экв.) при -78°C . Реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 30 мин (смесь насыщенного оранжевого цвета). Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C и в реакционную смесь по каплям добавляли 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегид (пример 87, 1,0 экв.) в ТГФ, затем нагревали до комнатной температуры и инкубировали в течение ночи, реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, су-

шили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-50%), при этом получали 8-винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 9,00 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,77 (ушир.s, 2H), 5,97 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H). LRMS: [M+H] 222,1.

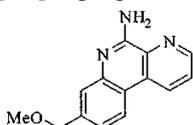
Пример 92. 8-Этилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Смесь 8-винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (1,0 экв., пример 91) и Pd/C (влажный, 10 мас.%) в EtOH перемешивали в атмосфере H_2 (из баллона) в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, Pd/C отделяли фильтрованием через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-60%), при этом получали 8-этилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде пены белого цвета.

1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,98 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,63 (ушир.s, 2H), 2,78 (q, 2H), 1,30 (t, 3H). LRMS: [M+H] 224,1.

Пример 93. 8-(Метоксиметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. трет-Бутиловый эфир 2-хлор-5-(метоксиметил)фенилкарбаминовой кислоты.

В раствор 2-хлор-5-(метоксиметил)анилина (коммерческий препарат, 1,0 экв.) в ТГФ (0,2 М) при 0°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли NaHMDS (1 М, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната в ТГФ. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и инкубировали в течение ночи. Растворитель упаривали и в полученный остаток добавляли 0,1н. водный раствор HCl. Водную суспензию экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-30%), при этом получали трет-бутиловый эфир 2-хлор-5-(метоксиметил)фенилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного масла.

Стадия 2. трет-Бутиловый эфир 5-(метоксиметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

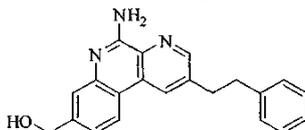
трет-Бутиловый эфир 2-хлор-5-(метоксиметил)фенилкарбаминовой кислоты (предыдущая стадия, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,0 экв.), Pd₂dba₃ (2,5%), XPhos (10%) и KOAc (3 экв.) перемешивали в диоксане (0,2 М) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли эфиром, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-20%), при этом получали трет-бутиловый эфир 5-(метоксиметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты в виде пены белого цвета.

Стадия 3. 8-(Метоксиметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор трет-бутилового эфира 5-(метоксиметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (предыдущая стадия, 1,0 экв.) и 3-бромпиколинитрил (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) перемешивали с тетракис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и водным раствором карбоната калия (2,0 экв., 2н.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли MeOH (2%) в ДХМ и воде. Разделяли две фазы и водный слой дважды экстрагировали MeOH (2%) в ДХМ. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-100%), при этом получали 8-(метоксиметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (метанол- d_4): δ 8,97 (dd, 1H), 8,91 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,45 (s, 3H). LRMS: [M+H] 240,1.

Пример 94. (5-Амино-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол



Стадия 1. Метиловый эфир 5-амино-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты.

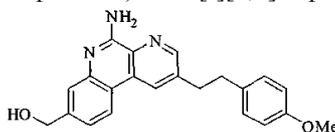
Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (пример 85, стадия 1, 1,0 экв.) и 2-хлор-6-фенетилникотинитрила (полученный из (Е)-3-хлор-5-стирилпиколинитрила, пример 32, стадия 1, как описано в примере 114, стадия 3, 1,0 экв.), тетра-кис(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и водный раствор карбоната натрия (2н., 2,0 экв.) в толуоле/этаноле (2:1, 0,03 М) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-60%), при этом получали метиловый эфир 5-амино-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. (5-Амино-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол.

В раствор метилового эфира 5-амино-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты (предыдущая стадия, 1,0 экв.) в ТГФ (0,03 М) добавляли супер-Н (10 экв.) при 0°C. Раствор нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакцию останавливали добавлением воды до прекращения образования пузырьков газа. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: MeOH/ДХМ, 0-10%), при этом получали (5-амино-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,63 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,27-7,15 (m, 5H), 4,75 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,06 (t, 2H). LRMS: [M+H] 330,1.

Пример 95. (5-Амино-2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол



Стадия 1. Метиловый эфир 5-амино-2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты.

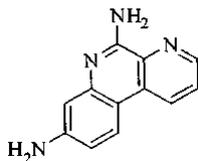
Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (пример 85, стадия 1, 1,0 экв.) и 2-хлор-6-(4-метоксифенетил)никотинитрила (полученного при взаимодействии 3,5-дихлорпиколинитрила с 1-этинил-4-метоксибензолом, как описано в примере 44, стадия 3, и при восстановлении продукта, как описано в примере 114, стадия 3, 1,0 экв.), тетра-кис(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в толуоле/этаноле (2:1, 0,03 М) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Разделяли две фазы и водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-80%), при этом получали метиловый эфир 5-амино-2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. (5-Амино-2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол.

В раствор метилового эфира 5-амино-2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты (предыдущая стадия, 1,0 экв.) в ТГФ (0,03 М) добавляли супер-Н (10 экв.) при 0°C. Раствор нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакцию останавливали водой до полного прекращения образования пузырьков газа. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент EtOAc/гексан, 0-100%), при этом получали (5-амино-2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол в виде твердого вещества грязно-белого цвета (31%).

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,79 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,62 (ушир.s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,40 (ушир.s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,06 (t, 2H). LRMS: [M+H] 360,2.

Пример 96. Бензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамин



Стадия 1. трет-Бутиловый эфир 2-бром-5-нитрофенилкарбаминовой кислоты.

В раствор 2-бром-5-нитроанилина (коммерческий препарат, 1,0 экв.) в ТГФ (0,2 М) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли NaHMDS (1 М, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната в ТГФ. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и инкубировали в течение ночи, растворитель упаривали и в полученный остаток добавляли 0,1н. водный раствор HCl. Водную суспензию дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-30%), при этом получали трет-бутиловый эфир 2-бром-5-нитрофенилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного масла.

Стадия 2. трет-Бутиловый эфир 5-нитро-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

трет-Бутиловый эфир 2-бром-5-нитрофенилкарбаминовой кислоты (предыдущая стадия, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,8 экв.), дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (5%) и ацетат натрия (4,5 экв.) перемешивали в диоксане (0,2 М) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли эфиром, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-30%), при этом получали трет-бутиловый эфир 5-нитро-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты в виде пены белого цвета.

Стадия 3. 8-Нитробензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

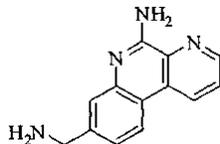
Раствор трет-бутилового эфира 5-нитро-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (предыдущая стадия, 1,0 экв.) и 3-бромпиколинонитрила (1,0 экв.) в толуоле (0,44 М) перемешивали в смеси с тетракис(трифенилфосфин)палладием (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, получали осадок, который промывали EtOAc, при этом получали 8-нитробензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 4. Бензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамин.

Смесь 8-нитробензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (предыдущая стадия, 1,0 экв.) и Pd/C (влажный, 10 мас.%) в EtOH перемешивали в атмосфере H₂ (из баллона) в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли в ДХМ. Нерастворимое твердое вещество отделяли фильтрованием через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который промывали ацетоном, при этом получали бензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамин в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,73 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H). LRMS: [M+H] 211,1.

Пример 97. 8-(Аминометил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 2-(трет-Бутоксикарбониламино)-4-цианофенилбороновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 85, стадия 1, с использованием в качестве исходного соединения гидрохлорида 2-амино-4-цианофенилбороновой кислоты (коммерческий препарат). Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: MeOH/ДХМ, 0-30%), при этом получали 2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-цианофенилбороновую кислоту в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 2. 5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 96, стадия 3, с использованием в качестве исходного соединения 2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-цианофенилбороновую кислоту (предыдущая стадия). Неочищенный остаток промывали смесью EtOAc/гексан (1:1), при этом получали 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбонитрил в виде твердого

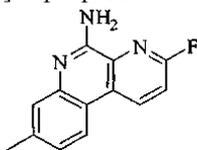
вещества бледно-желтого цвета.

Стадия 4. Бензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамин.

Смесь 8-нитробензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (предыдущая стадия, 1,0 экв.) и никель Ренея (10 мас.%) в EtOH/аммиаке (2:1) перемешивали в атмосфере H₂ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ. Нерастворимое твердое вещество отделяли фильтрованием через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который промывали 10% MeOH/ДХМ и 70% EtOAc/гексаном, при этом получали бензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамин в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,97 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 3,96 (s, 2). LRMS: [M+H] 229,1.

Пример 98. 3-Фтор-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 3-Хлор-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

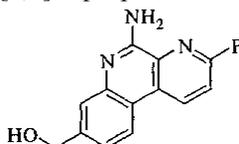
Раствор трет-бутилового эфира 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (пример 5, стадия 2, 1,0 экв.) и 3-бром-6-хлорпиколинитрила (пример 20, стадия 2, 1,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в толуоле/этаноле (2:1, 0,03 М) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, разделяли на две фазы и водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-40%), при этом получали 3-хлор-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Стадия 2. 3-Фтор-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Смесь 3-хлор-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (предыдущая стадия, 1,0 экв.), фторида калия (4,0 экв.) и 18-краун-6 (0,4 экв.) в NMP (0,1 М) нагревали в микроволновом реакторе при 210°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-30%), при этом получали 3-фтор-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 9,20 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,51 (ушир.s, 2H), 2,47 (s, 3H). LRMS: [M+H] 228,1.

Пример 99. (5-Амино-3-фторбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол



Стадия 1. трет-Бутиловый эфир 5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 93, стадии 1 и 2, при использовании 5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-хлоранилина (коммерческий препарат) в качестве исходного соединения. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-20%), при этом получали трет-бутиловый эфир 5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты в виде пены белого цвета.

Стадия 2. 8-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)-3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 98, стадия 1, при использовании трет-бутилового эфира 5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (предыдущая стадия) в качестве исходного соединения. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-15%), при этом получали 8-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Стадия 3. (5-Амино-3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол.

Раствор 8-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (предыдущая стадия, 1,0 экв.) и TBAF (1,1 экв.) в ТГФ перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливали насыщенным раствором NaHCO₃. Разделяли две фазы и водный слой два-

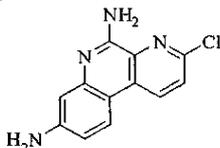
жды экстрагировали Et_2O . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$, 0-5%), при этом получали (5-амино-3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4. (5-Амино-3-фторбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 98, стадия 2, при использовании (5-амино-3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанола (предыдущая стадия) в качестве исходного соединения. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: $\text{EtOAc}/\text{гексан}$, 0-40%), при этом получали (5-амино-3-фторбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (метанол- d_4): δ 9,15 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 4,77 (s, 2H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 244,1.

Пример 100. 3-Хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамин



Стадия 1. 3-Хлор-8-нитробензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

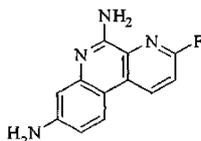
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 98, стадия 1, при использовании трет-бутилового эфира 5-нитро-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (коммерческий препарат) в качестве исходного соединения. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: $\text{EtOAc}/\text{гексан}$, 0-40%), при этом получали 3-хлор-8-нитробензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Стадия 2. 3-Хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамин.

Смесь 8-нитробензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (предыдущая стадия, 1,0 экв.) и никеля Ренея (влажный, 10 мас.%) в EtOH перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ . Нерастворимый твердый осадок отделяли фильтрованием через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: $\text{EtOAc}/\text{гексан}$, 0-100%), при этом получали 3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамин в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (метанол- d_4): δ 8,75 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,84-6,81 (m, 2H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 245,1.

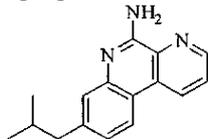
Пример 101. 3-Фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 98, стадия 2, при использовании 3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамина (пример 100) в качестве исходного соединения. Неочищенный остаток очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$, 0-7%), при этом получали 3-фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамин в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (метанол- d_4): δ 8,93 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,86-6,83 (m, 2H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 229,1.

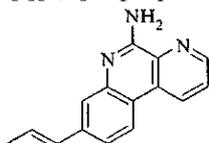
Пример 102. 8-Изобутилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



8-Изобутилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегида (пример 87) и изопропил(трифенил)фосфонийбромида аналогично тому, как описано в примере 91 (реакция Виттига) и в примере 92 (восстановление).

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,98 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,73 (ушир.s, 2H), 2,63 (d, 2H), 2,04-1,94 (m, 1H), 0,94 (d, 6H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 252,1.

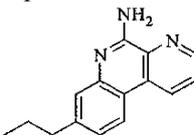
Пример 103. (Е)-8-(Проп-1-енил)бензо[*f*][1,7]нафтиридин-5-амин



(Е)-8-(Проп-1-енил)бензо[*f*][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 5-аминобензо[*f*][1,7]нафтиридин-8-карбальдегида (пример 87) и этил(трифенил)фосфонийбромид аналогично тому, как описано в примере 91.

¹H ЯМР (ацетон-*d*₆): δ 8,98 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,67 (ушир.*s*, 2H), 6,60-6,42 (m, 2H), 1,92 (dd, 3H). LRMS: [M+H] 236,1.

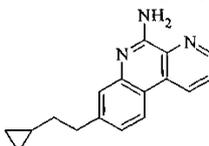
Пример 104. 8-Пропилбензо[*f*][1,7]нафтиридин-5-амин



8-Пропилбензо[*f*][1,7]нафтиридин-5-амин получали из (Е)-8-(проп-1-енил)бензо[*f*][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 103) аналогично тому, как описано в примере 92.

¹H ЯМР (ацетон-*d*₆): δ 8,99 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,64 (ушир.*s*, 2H), 2,74 (t, 2H), 1,74 (qt, 2H), 0,98 (t, 3H). LRMS: [M+H] 238,1.

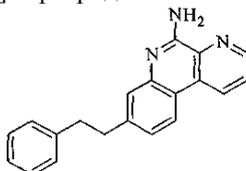
Пример 105. 8-(2-Циклопропилэтил)бензо[*f*][1,7]нафтиридин-5-амин



8-(2-Циклопропилэтил)бензо[*f*][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 5-аминобензо[*f*][1,7]нафтиридин-8-карбальдегида (пример 87) и (циклопропилметил)трифенилфосфонийбромид аналогично тому, как описано в примере 91 (реакция Виттига) и примере 92 (восстановление).

¹H ЯМР (ацетон-*d*₆): δ 8,99 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,64 (ушир.*s*, 2H), 1,60 (q, 2H), 1,34-1,25 (m, 1H), 0,91-0,72 (m, 2H), 0,45-0,41 (m, 2H), 0,11-0,07 (m, 2H). LRMS: [M+H] 264,1.

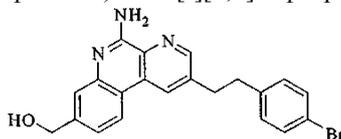
Пример 106. 8-Фенетилбензо[*f*][1,7]нафтиридин-5-амин



8-Фенетилбензо[*f*][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 5-аминобензо[*f*][1,7]нафтиридин-8-карбальдегида (пример 87) и бензилтрифенилфосфонийбромид аналогично тому, как описано в примере 91 (реакция Виттига) и примере 92 (восстановление).

¹H ЯМР (ацетон-*d*₆): δ 8,99 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,29-7,15 (dd, 6H), 6,70 (ушир.*s*, 2H), 3,10-3,00 (m, 4H). LRMS: [M+H] 300,1.

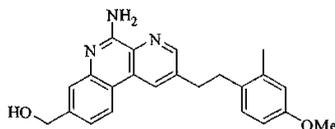
Пример 107. (5-Амино-2-(4-бромфенетил)бензо[*f*][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол



(5-Амино-2-(4-бромфенетил)бензо[*f*][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол получали из (5-амино-2-(4-метоксифенетил)бензо[*f*][1,7]нафтиридин-8-ил)метанола (пример 95) аналогично тому, как описано в примере 86.

¹H ЯМР (ацетон-*d*₆): δ 8,81 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,66 (ушир.*s*, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,03 (t, 2H). LRMS: [M+H] 408,1.

Пример 108. (5-Амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[*f*][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол

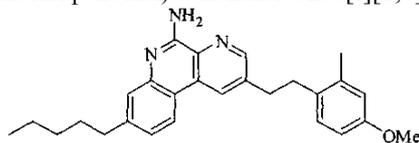


(5-Амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[*f*][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол получали из трет-

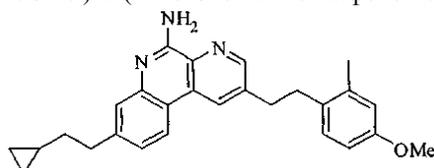
бутилового эфира 5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (пример 99, стадия 1) и 3-хлор-5-((4-метокси-2-метилфенил)этинил)пиколинитрила (пример 49, стадия 1) аналогично тому, как описано в примере 44, стадия 4, с последующим удалением защитных TBS-групп аналогично тому, как описано в примере 99, стадия 3.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,57 (ушир.s, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,32 (t, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,30 (s, 3H). LRMS: [M+H] 374,2.

Пример 109. 2-(4-Метокси-2-метилфенил)-8-пентилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Пример 110. 8-(2-Циклопропилэтил)-2-(4-метокси-2-метилфенил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. трет-Бутиловый эфир 5-бром-2-хлорфенилкарбаминовой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 5, стадия 1, при использовании 5-бром-2-хлоранилина (коммерческий препарат) в качестве исходного соединения. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-40%), при этом получали трет-бутиловый эфир 5-бром-2-хлорфенилкарбаминовой кислоты в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Стадия 2. (E)-трет-Бутиловый эфир 2-хлор-5-(2-циклопропилвинил)фенилкарбаминовой кислоты.

Раствор трет-бутилового эфира 5-бром-2-хлорфенилкарбаминовой кислоты (предыдущая стадия, 1,0 экв.) и (E)-2-(2-циклопропилвинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (коммерческий препарат, 1,0 экв.) в толуоле (0,2 М) перемешивали в смеси с тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5 мол.%) и 2н. водным раствором карбоната калия (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Разделяли две фазы и водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-5%), при этом получали (E)-трет-бутиловый эфир 2-хлор-5-(2-циклопропилвинил)фенилкарбаминовой кислоты в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Стадия 3. (E)-трет-Бутиловый эфир 5-(2-циклопропилвинил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 93, стадия 2, при использовании (E)-трет-бутилового эфира 2-хлор-5-(2-циклопропилвинил)фенилкарбаминовой кислоты (предыдущая стадия) в качестве исходного соединения. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-10%), при этом получали (E)-трет-бутиловый эфир 5-(2-циклопропилвинил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Стадия 4. 2-(4-Метокси-2-метилфенил)-8-пентилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин и 8-(2-циклопропилэтил)-2-(4-метокси-2-метилфенил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

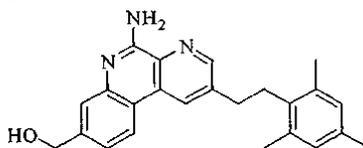
Указанные в заголовке соединения получали аналогично тому, как описано в примере 44, стадия 4 (конденсация Сузуки) и 5 (восстановление), но при использовании (E)-трет-бутилового эфира 5-(2-циклопропилвинил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (предыдущая стадия) и 3-хлор-5-((4-метокси-2-метилфенил)этинил)пиколинитрила (пример 49, стадия 1) в качестве исходного соединения. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: EtOAc/гексан, 0-40%), при этом получали соединение, описанное в примере 109, в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,76 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,59 (ушир.s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 4H), 0,90 (s, 3H). LRMS: [M+H] 414,3.

И соединение, описанное в примере 110, в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,76 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,55 (ушир.s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (q, 2H), 1,29-1,28 (m, 1H), 0,89-0,74 (m, 2H), 0,44-0,41 (m, 2H), 0,10-0,07 (m, 2H). LRMS: [M+H] 412,3.

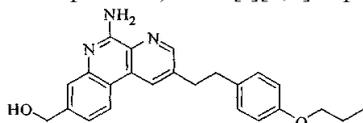
Пример 111. (5-Амино-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол



(5-Амино-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол получали из трет-бутилового эфира 5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (пример 99, стадия 1), 2-этинил-1,3,5-триметилбензола (коммерческий препарат) и 3-хлор-5-(мезитилэтинил)пиколинонитрила (пример 77, стадия 1) аналогично тому, как описано в примере 44, стадия 4, примере 99, стадия 3 (удаление TBS-защитных групп) и примере 77, стадия 3 (восстановление).

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,77 (s, 2H), 8,34 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,60 (ушир.s, 2H), 4,77 (d, 2H), 4,35 (t, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,30-2,29 (m, 4H). LRMS: [M+H] 372,2.

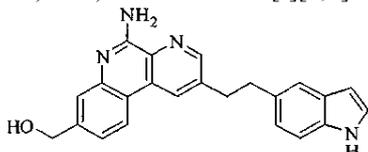
Пример 112. (5-Амино-2-(4-пропоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол



(5-Амино-2-(4-пропоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол получали из 8-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин (пример 99, стадия 1) и 3-хлор-5-(4-пропоксифенетил)пиколинонитрила (пример 79, стадия 2) аналогично тому, как описано в примере 44, стадия 4, и примере 99, стадия 3 (удаление TBS-защитных групп).

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,79 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,57 (ушир.s, 2H), 4,77 (d, 2H), 4,34 (t, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,00 (t, 3H). LRMS: [M+H] 388,2.

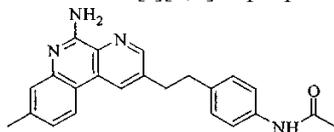
Пример 113. (2-(2-(1H-Индол-5-ил)этил)-5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол



(2-(2-(1H-Индол-5-ил)этил)-5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол получали из трет-бутилового эфира 5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (пример 99, стадия 1) и 5-((1H-индол-5-ил)этинил)-3-хлорпиколинонитрила (пример 44, стадия 3) аналогично тому, как описано в примере 44, стадия 4, и примере 99, стадия 3 (удаление TBS-защитных групп).

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 10,19 (t, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,04 (dd, 1H), 6,57 (ушир.s, 2H), 6,38 (dt, 1H), 4,77 (d, 2H), 4,36 (t, 1H), 3,29 (t, 2H), 3,19 (t, 2H). LRMS: [M+H] 369,2.

Пример 114. N-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетамид



Стадия 1. N-(4-Этинилфенил)ацетамид.

В раствор 4-этиниланилина (коммерческий препарат, 1,0 экв.) и триэтиламина (1,0 экв.) в хлористом метиле (0,04 М) медленно добавляли ацетилхлорид (1,5 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После нагревания до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли две фазы и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COM-BIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали N-(4-этинилфенил)ацетамид в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. N-(4-((5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)фенил)ацетамид.

Раствор 3,5-дихлорпиколинонитрила (1,0 экв.), N-(4-этинилфенил)ацетамида (предыдущая стадия, 1,0 экв.), бис-(трифенилфосфин)палладийхлорида (10 мол.%), йодида меди (10 мол.%) и триэтиламина (5,0 экв.) в ДМФА (0,04 М) перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли две фазы и органический слой дважды промывали водой. Органический слой дважды промывали водой, сушили над безводным

MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали N-(4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)фенил)ацетамид в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3. N-(4-(2-(5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил)этил)фенил)ацетамид.

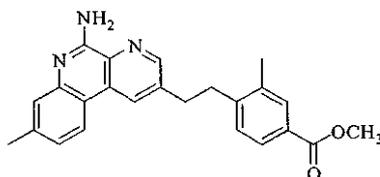
В раствор N-(4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)фенил)ацетамида (предыдущая стадия) в этилацетате/метаноле (1:4, 0,05 М) добавляли 10% палладий-на-угле (0,2 экв.) в атмосфере водорода и перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали через слой целита, промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали N-(4-(2-(5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этил)фенил)ацетамид.

Стадия 4. N-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетамид.

Раствор N-(4-(2-(5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этил)фенил)ацетамида (предыдущая стадия, 1,0 экв.), трет-бутилового эфира 4-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (пример 5, стадия 2, 1,5 экв.), трис-(добензилиденацетон)дипалладия(0) (10 мол.%), дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфина (20 мол.%) и фосфата калия (2,0 экв.) в н-бутаноле/H₂O (2,5:1, 0,04 М) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли две фазы и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали N-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетамид в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,03-7,19 (m, 3H), 5,98 (ушир., 2H), 3,07-3,11 (m, 2H), 2,94-2,98 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). LRMS: [M+H] 371,2.

Пример 115. Метилвый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты



Стадия 1. Метилвый эфир 3-метил-4-((триэтилсилил)этинил)бензойной кислоты.

Раствор метилового эфира 4-бром-3-метилбензойной кислоты (1,0 экв.), триэтил(этинил)силана (1,0 экв.), бис-(трифенилфосфин)палладийхлорида (10 мол.%), йодида меди (10 мол.%) и триэтиламина (5,0 экв.) в ДМФА (0,04 М) перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли две фазы и органический слой дважды промывали водой. Органические слои дважды промывали водой, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-50%), при этом получали метилвый эфир 3-метил-4-((триэтилсилил)этинил)бензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. Метилвый эфир 4-этинил-3-метилбензойной кислоты.

В раствор метил-3-метил-4-((триэтилсилил)этинил)бензоата (предыдущая стадия, 1,0 экв.) в ТГФ (0,2 М) медленно при 0°C добавляли TBAF (0,2 экв.). Затем реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После нагревания до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли две фазы и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали метилвый эфир 4-этинил-3-метилбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3. Метилвый эфир 4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)-3-метилбензойной кислоты.

Раствор 3,5-дихлорпиколинонитрила (1,0 экв.), метилового эфира 4-этинил-3-метилбензойной кислоты (предыдущая стадия, 1,0 экв.), бис-(трифенилфосфин)палладийхлорида (10 мол.%), йодида меди (10 мол.%) и триэтиламина (5,0 экв.) в ДМФА (0,04 М) перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли две фазы и органический слой дважды промывали водой, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали метилвый эфир 4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)-3-метилбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4. Метилловый эфир метил-4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)-3-метилбензойной кислоты.

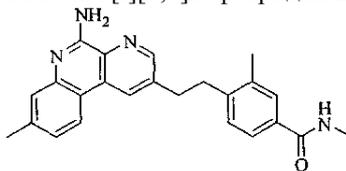
Раствор метилового эфира 4-((5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)этинил)-3-метилбензойной кислоты (предыдущая стадия, 1,0 экв.), трет-бутил-4-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбамата (пример 5, стадия 2, 1,5 экв.), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (10 мол.%), дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфина (20 мол.%) и фосфата калия (2,0 экв.) в н-бутаноле/Н₂O (2,5:1, 0,04 М) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли две фазы и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали метилловый эфир метил-4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)-3-метилбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 5. Метилловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метоксибензойной кислоты.

В раствор метилового эфира метил-4-((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)-3-метилбензойной кислоты (предыдущая стадия) в этилацетате/метаноле (1:4, 0,05 М) в атмосфере водорода добавляли 10 мас.% палладий-на-угле (0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали через слой целита, промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали метилового эфира 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метоксибензойной кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,61 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 6,17 (ушир., 2H), 3,92 (s, 3H), 3,10-3,16 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). LRMS: [M+H] 386,2.

Пример 116. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,3-диметилбензамид



Стадия 1. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойная кислота.

Раствор метилового эфира 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 115, 1,0 экв.) и 1н. гидроксида натрия (1,5 экв.) в метаноле (0,04 М) перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли две фазы и органический слой дважды промывали водой, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-50%), при этом получали 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойную кислоту в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. Хлорангидрид 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты.

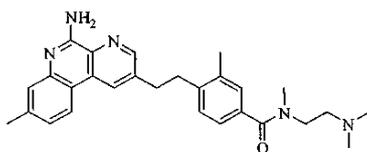
Раствор 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (предыдущая стадия) в тионилхлориде перемешивали при 60°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,3-диметилбензамид.

В раствор хлорангидрида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (предыдущая стадия, пример 5) и триэтиламина (2,5 экв.) в эфире (0,05 М) добавляли метанамин (5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли две фазы и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,3-диметилбензамид в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,62 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,09-7,11 (m, 2H), 6,05 (ушир., 2H), 3,09-3,17 (m, 4H), 3,00 (d, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LRMS: [M+H] 385,2.

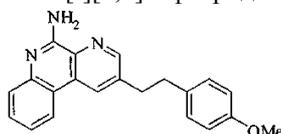
Пример 117. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диметилбензамид



В раствор хлорангидрида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и триэтиламина (2,5 экв.) в эфире (0,05 М) добавляли N¹,N¹,N²-триметилэтан-1,2-диамин (5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Разделяли две фазы и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диметилбензамид в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,09-7,30 (m, 4H), 3,90 (ушир., 2H), 3,01-3,19 (m, 4H), 3,08 (s, 6H), 2,72 (ушир., 5H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LRMS: [M+H] 456,3.

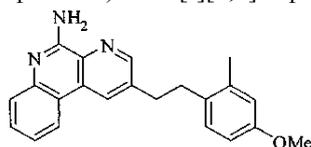
Пример 118. 2-(4-Метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



2-(4-Метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 1-этинил-4-метоксибензола (пример 116, стадия 2) аналогично тому, как описано в примере 45, стадии 1-3.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,69 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,25 (ушир., 2H), 3,86 (s, 3H), 3,13-3,23 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 2H). LRMS: [M+H] 330,2.

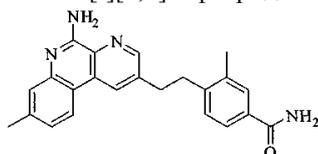
Пример 119. 2-(4-Метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



2-(4-Метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 1-этинил-4-метокси-2-метилбензола (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 45, стадии 1-3.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,24-7,34 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,56-6,70 (m, 2H), 6,00 (ушир., 2H), 3,70 (s, 3H), 3,00-3,09 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). LRMS: [M+H] 344,2.

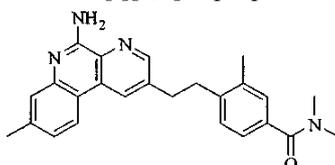
Пример 120. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамид



4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамид получали из хлорангидрида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и аммиака аналогично тому, как описано в примере 117.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,13-7,21 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). LRMS: [M+H] 371,2.

Пример 121. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,N,3-триметилбензамид

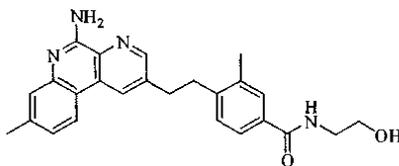


4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,N,3-триметилбензамид получали из хлорангидрида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и диметиламина аналогично тому, как описано в примере 117.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,68 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,06-7,18 (m, 3H),

3,08-3,19 (m, 4H), 2,96 (d, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). LRMS: [M+H] 399,2.

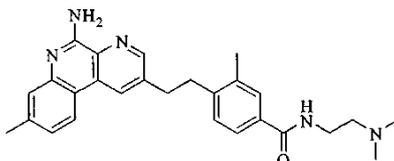
Пример 122. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-гидроксиэтил)-3-метилбензамид



4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-гидроксиэтил)-3-метилбензамид получали из хлорангидрида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и 2-аминоэтанола аналогично тому, как описано в примере 117.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,59 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,50-7,62 (m, 3H), 7,08-7,25 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,07-3,16 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LRMS: [M+H] 415,2.

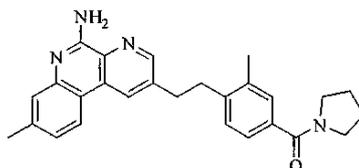
Пример 123. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-метилбензамид



4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-метилбензамид получали из хлорангидрида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и N¹,N¹-димилэтан-1,2-диамина аналогично тому, как описано в примере 117.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,60 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57-7,59 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,07-3,16 (m, 4H), 2,64-2,67 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,35 (s, 3H). LRMS: [M+H] 442,3.

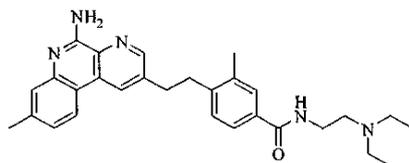
Пример 124. (4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(пирролидин-1-ил)метанон



(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(пирролидин-1-ил)метанон получали из хлорангидрида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и пирролидина аналогично тому, как описано в примере 117.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,05-3,17 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,88-1,91 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H). LRMS: [M+H] 425,2.

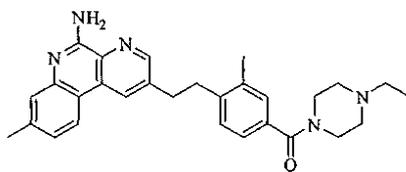
Пример 125. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диэтиламино)этил)-3-метилбензамид



4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диэтиламино)этил)-3-метилбензамид получали из хлорангидрида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и N¹,N¹-диэтилэтан-1,2-диамина аналогично тому, как описано в примере 117.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,08-3,14 (m, 4H), 2,62-2,72 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,05 (t, 6H). LRMS: [M+H] 470,3.

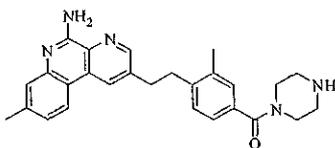
Пример 126. (4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(4-этилпиперазин-1-ил)метанон



(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(4-этилпиперазин-1-ил)метанон получали из хлорангидрида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и 1-этилпиперазина аналогично тому, как описано в примере 117.

^1H ЯМР (метанол- d_4): δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,00-7,12 (m, 4H), 3,67 (ушир., 2H), 3,06-3,13 (m, 4H), 2,45 (ушир., 4H), 2,37 (q, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (ушир., 2H), 1,04 (t, 3H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 468,3.

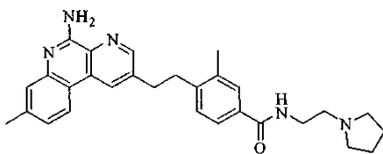
Пример 127. (4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(пиперазин-1-ил)метанон



(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(пиперазин-1-ил)метанон получали из хлорангидрида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и пиперазина аналогично тому, как описано в примере 117.

^1H ЯМР (метанол- d_4): δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 3,66 (ушир., 6H), 3,08-3,18 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 440,2.

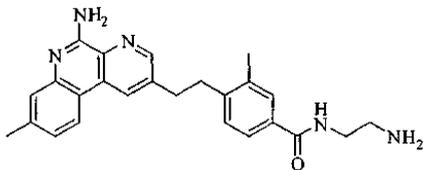
Пример 128. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензамид



4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензамид получали из хлорангидрида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и 2-(пирролидин-1-ил)этанамин аналогично тому, как описано в примере 117.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,58 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 6,26 (ушир., 2H), 3,61 (dd, 2H), 3,05-3,12 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 2,69 (ушир., 4H), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,83-1,85 (m, 4H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 468,3.

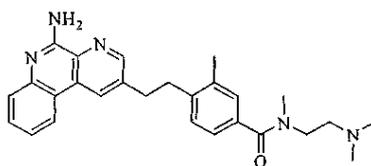
Пример 129. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-аминоэтил)-3-метилбензамид



4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-аминоэтил)-3-метилбензамид получали из хлорангидрида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и этан-1,2-диамина аналогично тому, как описано в примере 117.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (ушир., 2H), 7,12-7,21 (m, 2H), 6,25 (ушир., 2H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). LRMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 414,2.

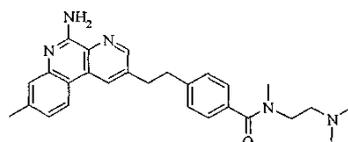
Пример 130. 4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диметилбензамид



4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диметилбензамид получали из хлорангида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и N¹,N¹,N²-триметилэтан-1,2-диамина аналогично тому, как описано в примере 117.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,84 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,76-7,83 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,06 (s, 6H), 2,42 (s, 3H). LRMS: [M+H] 442,3.

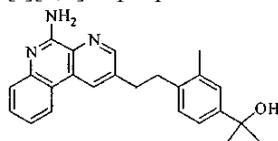
Пример 131. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилбензамид



4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилбензамид получали из хлорангида 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты (пример 116, стадия 2) и N¹,N¹,N²-триметилэтан-1,2-диамина аналогично тому, как описано в примере 117.

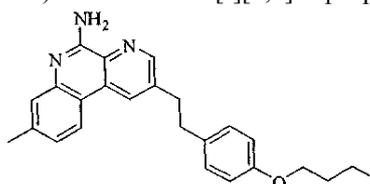
¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 2,53 (s, 3H). LRMS: [M+H] 442,3.

Пример 132. 2-(4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол



2-(4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол получали аналогично тому, как описано в примере 78, но при использовании метилового эфира 4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты, который получали аналогично тому, как описано в примере 115, но на стадии 4 использовали трет-бутиловый эфир 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты. LRMS: [M+H] 372,2.

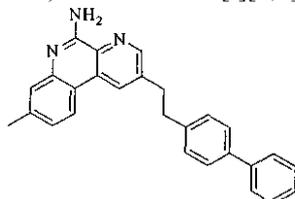
Пример 133. 2-(4-Бутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



2-(4-Бутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали аналогично тому, как описано в примере 45, стадии 1-3, но при использовании на стадии 1 1-бутоксифенил-4-этинилбензола (коммерческий препарат) и 3,5-дихлорпиколинонитрила (коммерческий препарат).

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,58 (ушир., 2H), 3,94 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,41-1,58 (m, 2H), 0,94 (s, 3H). LRMS: [M+H] 386,2.

Пример 134. 2-(2-(Бифенил-4-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин

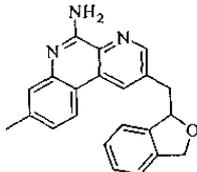


2-(2-(Бифенил-4-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали аналогично тому, как описано в примере 45, стадии 1-3, но при использовании на стадии 1 4-этинилбифенила (коммерческий

препарат) и 3,5-дихлорпиколинонитрила (коммерческий препарат).

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,80 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,55-7,69 (m, 4H), 7,30-7,46 (m, 4H), 7,13 (d, 2H), 6,58 (ушир., 2H), 3,30 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS: [M+H] 390,2.

Пример 135. 2-((1,3-Дигидроизобензофуран-1-ил)метил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 2-(((5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)фенил)метанол.

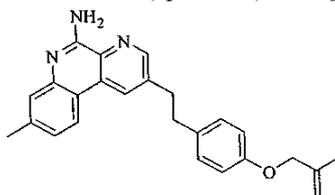
2-(((5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)фенил)метанол получали аналогично тому, как описано в примере 45, стадии 1 и 2, но при использовании на стадии 1 (2-этинилфенил)метанола (коммерческий препарат) и 3,5-дихлорпиколинонитрила (коммерческий препарат).

Стадия 2. 2-((1,3-Дигидроизобензофуран-1-ил)метил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

В раствор 2-(((5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этинил)фенил)метанола (1,0 экв., предыдущая стадия) в этаноле (0,05 М) в атмосфере водорода добавляли 10% палладий-на-угле (0,2 мас.экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом. Летучие вещества удаляли в вакууме и полученный остаток очищали хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-60%), при этом получали 2-((1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,78 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,20-7,34 (m, 3H), 6,61 (ушир., 2H), 5,63-5,69 (m, 1H), 4,89-5,00 (dd, 2H), 3,51-3,56 (dd, 1H), 3,28-3,34 (dd, 1H), 2,46 (s, 3H). LRMS: [M+H] 342,1.

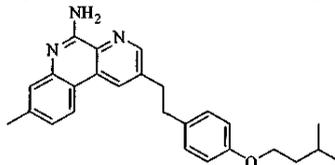
Пример 136. 8-Метил-2-(4-(2-метилаллилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



В раствор 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170, 1,0 экв.) в диметилформамиде (0,10 М) добавляли безводный карбонат калия (1,5 экв.) и металлбромид (1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды промывали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-60%), при этом получали 8-метил-2-(4-(2-метилаллилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12-7,19 (m, 3H), 6,87 (d, 2H), 6,60 (ушир., 2H), 5,06 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). LRMS: [M+H] 384,2.

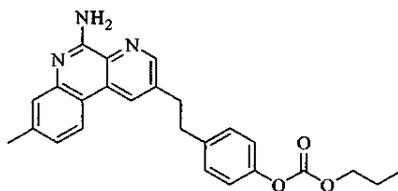
Пример 137. 2-(4-(Изопентилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



2-(4-(Изопентилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170) аналогично тому, как описано в примере 136, но при использовании 1-бром-3-метилбутана.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,72 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,12-7,18 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,50 (ушир., 2H), 3,98 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,61-1,67 (dd, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (3H). LRMS: [M+H] 400,2.

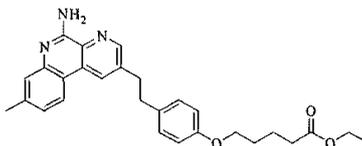
Пример 138. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир пропилюгольной кислоты



В раствор 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170, 1,0 экв.) и триэтиламина (2 экв.) в дихлорметане (0,10 М) при 0°C добавляли пропилюхлорформиат (1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, разбавляли водой и дихлорметаном. Две фазы разделяли и водный слой дважды промывали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-50%), при этом получали 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир пропилюгольной кислоты в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,10-7,17 (m, 3H), 6,64 (ушир., 2H), 4,18 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,68-1,77 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). LRMS: [M+H] 416,2.

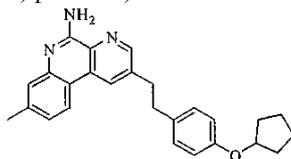
Пример 139. Этиловый эфир 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксипентановой кислоты



В раствор 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170, 1,0 экв.) в диметилформамиде (0,10 М) при 22°C добавляли 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (1,5 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли этил-5-бромпентаноат (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и органический слой дважды промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали препаративной ЖХВР (градиент: MeCN в воде, 10-50%). Затем полученный трифторацетат превращали в свободное основание с использованием ионо-обменной смолы StratoSpheres™ PL-SO₃H SPE, при этом получали этиловый эфир 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксипентановой кислоты в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,80 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,07 (t, 2), 2,50 (s, 3H), 2,37 (t, 3H), 1,74-1,84 (m, 4H), 1,21 (t, 3H). LRMS: [M+H] 458,2.

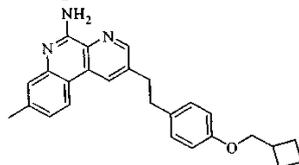
Пример 140. 2-(4-(Циклопентилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



2-(4-(Циклопентилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170) аналогично тому, как описано в примере 136, но при использовании бромциклопентана.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,75 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,73-4,81 (m, 1H), 3,22 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 4H), 1,56-1,64 (m, 2H). LRMS: [M+H] 398,2.

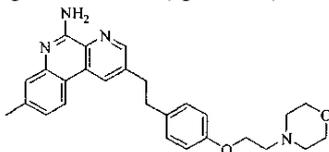
Пример 141. 2-(4-(Циклобутилметокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



2-(4-(Циклобутилметокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170) аналогично тому, как описано в примере 136, но при использовании (бромметил)циклобутана.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,68-2,79 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,05-2,14 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 4H). LRMS: [M+H] 398,2.

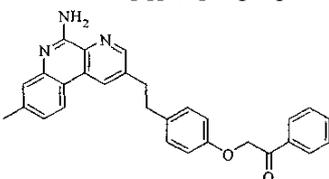
Пример 142. 8-Метил-2-(4-(2-морфолиноэтокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



8-Метил-2-(4-(2-морфолиноэтокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170) аналогично тому, как описано в примере 139, но при использовании 4-(2-бромэтил)морфолина.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,56-3,62 (m, 4H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,52-2,56 (m, 2H), 2,49 (s, 3H). LRMS: [M+H] 443,2.

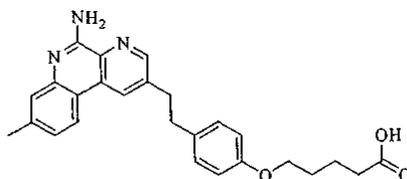
Пример 143. 2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)-1-фенилэтанон



2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)-1-фенилэтанон получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170) аналогично тому, как описано в примере 139, но при использовании 2-бром-1-фенилэтанона.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,76 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (d, 3H), 6,90 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS: [M+H] 448,2.

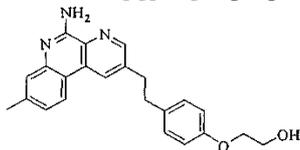
Пример 144. 5-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)пентановая кислота



В раствор этилового эфира 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)пентановой кислоты (1,0 экв, пример 139) в этаноле (0,10 М) добавляли безводный гидроксид натрия (2,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды промывали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией в системе COMBI-FLASH® (ISCO) (элюент: метанол в дихлорметане, 0-10%), при этом получали 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)пентановую кислоту в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 0,86-0,96 (m, 2H). LRMS: [M+H] 430,2.

Пример 145. 2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)этанол



Стадия 1. 2-(4-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

2-(4-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170) аналогично тому, как описано в примере 139, но при использовании (2-бромэтокси)-(трет-бутил)диметилсилана.

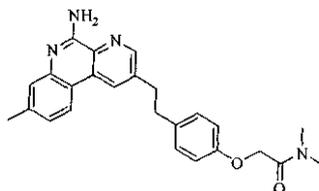
Стадия 2. 2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)этанол.

В раствор 2-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (предыдущая стадия, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,10 М) добавляли раствор тетрабутиламмонийфторида (1,0 М, 5 экв.) в ТГФ, полученную смесь перемешивали при 22°C в течение 2 ч и разбавляли

этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водный слой дважды промывали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: метанол в дихлорметане, 0-10%), при этом получали 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)этанол в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (t, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,54 (ушир., 2H), 4,00 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,45 (s, 3H). LRMS: [M+H] 374,2.

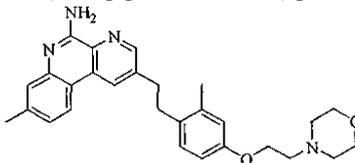
Пример 146. 2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)-N,N-диметилацетамид



2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокси)-N,N-диметилацетамид получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170) аналогично тому, как описано в примере 139, но при использовании 2-бром-N,N-диметилацетамида.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,18 (t, 3H), 6,87 (d, 2H), 6,56 (ушир., 2H), 4,72 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). LRMS: [M+H] 415,2.

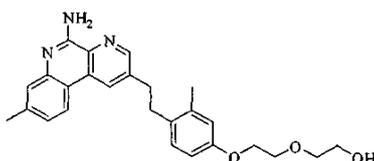
Пример 147. 8-Метил-2-(2-метил-4-(2-морфолиноэтоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



8-Метил-2-(2-метил-4-(2-морфолиноэтоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали аналогично тому, как описано в примере 139, но при использовании 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенола (пример 50) и 4-(2-бромэтил)морфолина.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,73 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,04-4,08 (m, 3H), 3,60-3,62 (m, 4H), 3,30 (s, 1H), 3,16 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,50-2,52 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LRMS: [M+H] 457,3.

Пример 148. 2-(2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этокс)этанол



Стадия 1. 2-(4-(2-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этокс)этокс)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

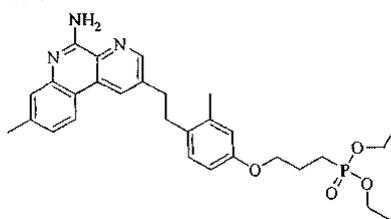
2-(4-(2-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этокс)этокс)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали аналогично тому, как описано в примере 145, стадия 1, но при использовании 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенола (пример 50) и трет-бутил(2-(2-хлорэтокс)этокс)диметилсилана.

Стадия 2. 2-(2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокс)этокс)этанол.

2-(2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокс)этокс)этанол получали из 2-(4-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этокс)этокс)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (предыдущая стадия) аналогично тому, как описано в примере 145, стадия 2.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,74 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,54 (ушир., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). LRMS: [M+H] 432,2.

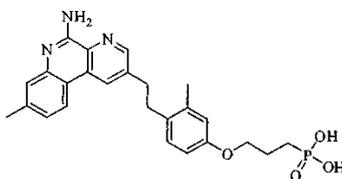
Пример 149. Диэтиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пропилфосфоновой кислоты



Диэтиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пропилфосфоновой кислоты получали аналогично тому, как описано в примере 139, но при использовании 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенола (пример 50) и диэтилового эфира 3-бромпропилфосфоновой кислоты.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 9,52 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,60 (ушир., 2H), 7,53 (s, 1), 7,45 (d, 1H), 4,76-4,91 (m, 6H), 3,93 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,76-2,86 (m, 2H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,07 (t, 6H). LRMS: [M+H] 522,2.

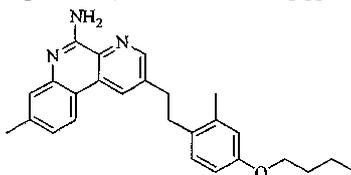
Пример 150. 3-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пропилфосфонозная кислота



12н. раствор соляной кислоты (0,10 М) добавляли в диэтиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пропилфосфоновой кислоты (пример 149) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Соляную кислоту удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали ОФ-ЖХВР (градиент: MeCN в воде 10-50%). Затем полученный трифторацетат превращали в свободное основание при добавлении насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и промывали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и летучие вещества удаляли в вакууме, при этом получали 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пропилфосфонозную кислоту в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (диметилсульфоксид-d₆): δ 9,72 (ушир., 1H), 9,01 (s, 1H), 8,96 (ушир., 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,08 (d, 1), 6,74 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H). LRMS: [M+H] 466,2.

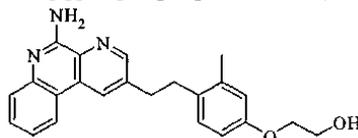
Пример 151. 2-(4-Бутокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



2-(4-Бутокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали аналогично тому, как описано в примере 139, но при использовании 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенола (пример 50) и 1-бромбутана.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,54 (ушир., 2H), 3,95 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,43-1,54 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). LRMS: [M+H] 400,2.

Пример 152. 2-(4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этанол



Стадия 1. 4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенол.

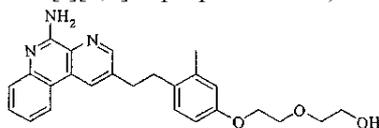
4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенол получали аналогично тому, как описано в примере 145, но при использовании 2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин (пример 119).

Стадия 2. 2-(4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этанол.

2-(4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этанол получали из 4-(2-(5-

аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенола (предыдущая стадия) аналогично тому, как описано в примере 145, стадии 1 и 2. LRMS: [M+H] 374,2.

Пример 153. 2-(4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этанол



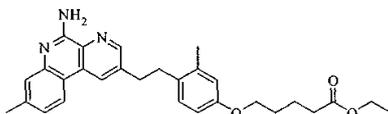
Стадия 1. 4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенол.

4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенол получали аналогично тому, как описано в примере 50, но при использовании 2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 119).

Стадия 2. 2-(4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этанол.

2-(4-(2-(5-Аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этанол получали аналогично тому, как описано в примере 148, стадии 1 и 2. LRMS: [M+H] 418,2.

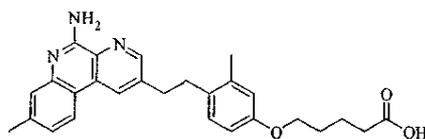
Пример 154. Этиловый эфир 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пентановой кислоты



Этиловый эфир 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пентановой кислоты получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенола (пример 50) аналогично тому, как описано в примере 139, но при использовании этилового эфира 5-бромпентановой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,79-1,83 (m, 4H), 1,26 (t, 3H). LRMS: [M+H] 472,3.

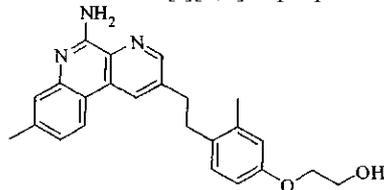
Пример 155. 5-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пентановая кислота



5-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пентановую кислоту получали из этилового эфира 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пентановой кислоты (предыдущая стадия) аналогично тому, как описано в примере 144.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,79-1,83 (m, 4H). LRMS: [M+H] 444,2.

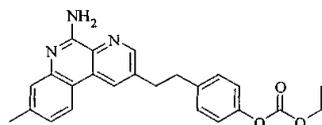
Пример 156. 2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этанол



2-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этанол получали аналогично тому, как описано в примере 145, стадии 1 и 2, но при использовании 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенола (пример 50).

^1H ЯМР ($\text{ацетон-}d_6$): δ 8,76 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,57 (ушир., 2H), 4,00 (t, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,29 (s, 2H). LRMS: [M+H] 388,5.

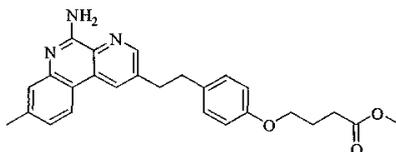
Пример 157. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир этилугольной кислоты



4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир этилугольной кислоты получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170) аналогично

тому, как описано в примере 138, но при использовании этилкарбонхлоридата. LRMS: [M+H] 402,2.

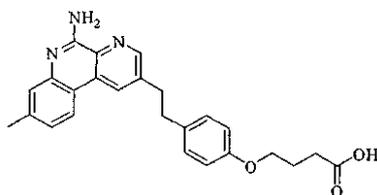
Пример 158. Метилвый эфир 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокс)масляной кислоты



Метилвый эфир 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокс)масляной кислоты получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170) аналогично тому, как описано в примере 139, но при использовании метил-4-бромбутаноата.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09-7,19 (m, 3H), 6,82 (d, 2H), 6,53 (ушир., 2H), 3,97 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 0,84-0,91 (m, 2H). LRMS: [M+H] 430,2.

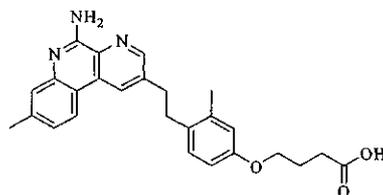
Пример 159. 4-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокс)масляная кислота



4-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокс)масляную кислоту получали из метилового эфира 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенокс)масляной кислоты (предыдущая стадия) аналогично тому, как описано в примере 144.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,82 (d, 2H), 5,52 (d, 2H), 2,66 (t, 2H), 1,99 (t, 2H), 1,77 (t, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,17 (t, 2H), 0,70-0,79 (m, 2H). LRMS: [M+H] 416,2.

Пример 160. 4-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокс)масляная кислота



Стадия 1. Метилвый эфир 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокс)масляной кислоты.

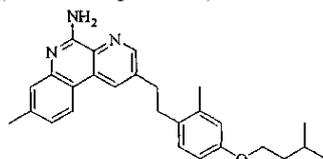
Метилвый эфир 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокс)масляной кислоты получали аналогично тому, как описано в примере 158, но при использовании 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенола (пример 50).

Стадия 2. 4-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокс)масляная кислота.

4-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокс)масляную кислоту получали из метилового эфира 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокс)масляной кислоты (предыдущая стадия) аналогично тому, как описано в примере 144.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,38 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,54-6,63 (m, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,40 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,80 (s, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,27-1,39 (m, 2H). LRMS: [M+H] 430,2.

Пример 161. 2-(4-(Изопентилокси)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин

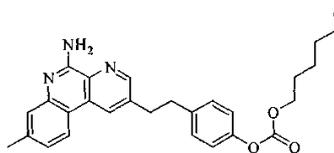


2-(4-(Изопентилокси)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенола (пример 50) аналогично тому, как описано в примере 136, но при использовании 1-бром-3-метилбутана.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,56 (ушир., 2H), 4,00 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,76-1,91 (m,

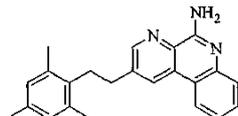
1H), 1,60-1,71 (m, 2H), 0,96 (s, 6H). LRMS: [M+H] 414,2.

Пример 162. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир гексилугольной кислоты



4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир гексилугольной кислоты получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенола (пример 170) аналогично тому, как описано в примере 138, но при использовании гексилкарбонхлорида. LRMS: [M+H] 458,2.

Пример 163. 2-(2,4,6-Триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 2-(Мезитилэтинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

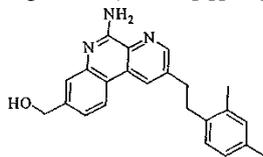
2-(Мезитилэтинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 3-хлор-5-(мезитилэтинил)пиколинитрила (пример 77, стадия 1) и трет-бутилового эфира 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 45, стадия 1.

Стадия 2. 2-(2,4,6-Триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

2-(2,4,6-Триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 2-(мезитилэтинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (предыдущая стадия) аналогично тому, как описано в примере 45, стадии 2 и 3.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,80 (s, 2H), 8,38 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,61 (ушир., 2H), 3,08 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,23 (s, 3H). LRMS: [M+H] 342,2.

Пример 164. (5-Амино-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол



Стадия 1. Метиловый эфир 5-амино-2-((2,4-диметилфенил)этинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты.

Метиловый эфир 5-амино-2-((2,4-диметилфенил)этинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты получали из 3-хлор-5-((2,4-диметилфенил)этинил)пиколинитрила (пример 47, стадия 3) и 2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (пример 85, стадия 1) аналогично тому, как описано в примере 95, стадия 1.

Стадия 2. Метиловый эфир 5-амино-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты.

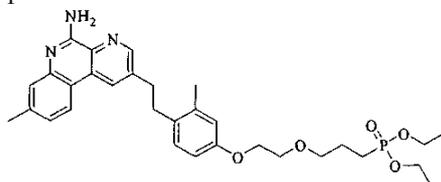
Метиловый эфир 5-амино-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты получали из метилового эфира 5-амино-2-((2,4-диметилфенил)этинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты (предыдущая стадия) аналогично тому, как описано в примере 44, стадия 5.

Стадия 3. (5-Амино-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол.

(5-Амино-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол получали из метилового эфира 5-амино-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты (предыдущая стадия) аналогично тому, как описано в примере 95, стадия 2.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,51 (ушир., 2H), 4,77 (s, 2H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3,04-3,10 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LRMS: [M+H] 358,2.

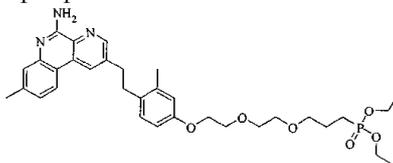
Пример 165. Диэтиловый эфир 3-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этокси)пропилфосфоновой кислоты



Диэтиловый эфир 3-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-

метилфенокси)этоксипропилфосфоновой кислоты получали аналогично тому, как описано в примере 139, но при использовании 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенола (пример 156) и диэтилового эфира 3-(2-(2-бромэтоксипропилфосфоновой кислоты) LRMS: [M+H] 566,3.

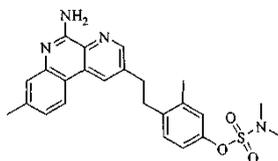
Пример 166. Диэтиловый эфир 3-(2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этоксипропилфосфоновой кислоты



Диэтиловый эфир 3-(2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксипропилфосфоновой кислоты получали аналогично тому, как описано в примере 139, но при использовании 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенола (пример 148) и диэтилового эфира 3-(2-(2-бромэтоксипропилфосфоновой кислоты).

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,58 (ушир., 2H), 3,95-4,11 (m, 6H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 2H), 3,04-3,05 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,71-1,87 (m, 4H), 1,22-1,29 (m, 8H). LRMS: [M+H] 610,3.

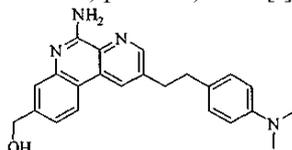
Пример 167. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфениловый эфир диметилсульфаминовой кислоты



4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфениловый эфир диметилсульфаминовой кислоты получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенола (пример 50) аналогично тому, как описано в примере 138, но при использовании диметилсульфамойлхлорида.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,05-7,10 (d, 1H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). LRMS: [M+H] 451,2.

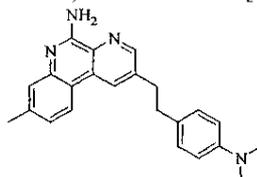
Пример 168. (5-Амино-2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол



(5-Амино-2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол получали из трет-бутилового эфира 5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (пример 99, стадия 1) и 4-этинил-N,N-диметиланилина (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 45, стадии 1-4, и при удалении TBS-защитных групп, как описано в примере 99, стадия 3.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31-7,35 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,50 (ушир., 2H), 4,78 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,80 (s, 3H). LRMS: [M+H] 373,2.

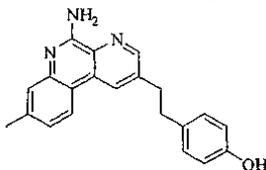
Пример 169. 2-(4-(Диметиламино)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



2-(4-(Диметиламино)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали аналогично тому, как описано в примере 45, стадии 1-3, но при использовании на стадии 1 4-этинил-N,N-диметиланилина.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), свободное основание: δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,55 (ушир.s, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,33 (s, 3H). LRMS: [M+H] 357,2.

Пример 170. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенол



Стадия 1. 2-(4-Метоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

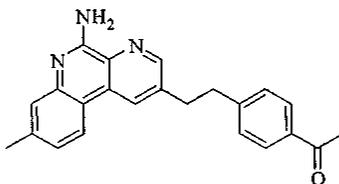
2-(4-Метоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали аналогично тому, как описано в примере 79, стадии 1-3, но при использовании на стадии 1 1-этинил-4-метоксибензола.

Стадия 2. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенол.

4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенол получали из 2-(4-метоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (предыдущая стадия) аналогично тому, как описано в примере 50.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,59.

Пример 171. 1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанон



Стадия 1. 5-((4-Ацетилфенил)этинил)-3-хлорпиколинонитрил.

Раствор 1-(4-этинилфенил)этанона (коммерческий препарат, 1 экв.), 3,5-дихлорпиколинонитрила (1 экв.), дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (20 мол.%), йодида меди (10 мол.%) в ДМФА/триэтиламин (10:1, 0,13 М) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и раствором бикарбоната натрия. Две фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-100%), при этом получали 5-((4-ацетилфенил)этинил)-3-хлорпиколинонитрил в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 2. 5-(4-Ацетилфенетил)-3-хлорпиколинонитрил.

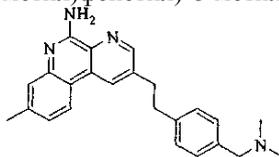
В раствор 5-((4-ацетилфенил)этинил)-3-хлорпиколинонитрила (предыдущая стадия, 1 экв.) в этаноле (0,1 М) в атмосфере водорода добавляли оксид платины (30 мол.%) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали через слой целита, промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-100%), при этом получали 5-(4-ацетилфенетил)-3-хлорпиколинонитрил в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 3. 1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанон.

Раствор 5-(4-ацетилфенетил)-3-хлорпиколинонитрила (предыдущая стадия, 1 экв.) и трет-бутилового эфира 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (1,0 экв.), тетраакис(трифенилфосфин)палладия (10 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в толуоле/этаноле (1:1, 0,09 М) нагревали в микроволновом реакторе BIOTAGE INITIATOR 2.0 при 150°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этанолом/водой. Нерастворимый осадок отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенный остаток, который очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанон в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (метанол-d₄), трифторацетат: δ 8,69 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). LRMS: [M+H] 356,2.

Пример 172. 2-(4-((Диметиламино)метил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензальдегид.

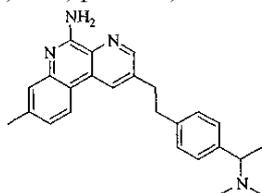
4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензальдегид получали из 4-этинилбензальдегида (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 171, стадии 1-3.

Стадия 2. 2-(4-((Диметиламино)метил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензальдегида (предыдущая стадия, 1 экв.), ацетата натрия (3,5 экв.) и гидрохлорида N,N'-диметиламина (3,5 экв.), растворенного в 1,2-дихлорэтаноле (0,04 М), нагревали при 80°C в течение 2 ч в герметично закрытом сосуде. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,25 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХВР (элюент: градиент: ацетонитрил/вода, 10-90%), при этом получали 2-(4-((диметиламино)метил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде трифторацетата в виде порошка грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (метанол-d₄), трифторацетат: δ 8,83 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 4,29 (s, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,79 (s, 6H), 2,60 (s, 3H). LRMS: [M+H] 371,2.

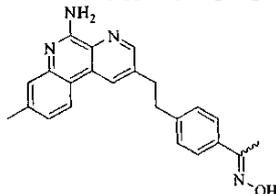
Пример 173. 2-(4-(1-(Диметиламино)этил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



2-(4-(1-(Диметиламино)этил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171) аналогично тому, как описано в примере 172, стадия 2.

¹H ЯМР (метанол-d₄), трифторацетат: δ 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 3H), 4,45 (m, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,70 (d, 3H). LRMS: [M+H] 385,2.

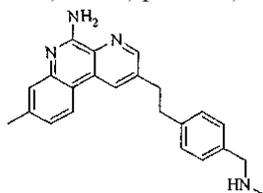
Пример 174. 1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этаноноксим



Раствор 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171, 1 экв.), гидрохлорида гидроксиламина (2 экв.) и 1 капля HOAc, растворенная в абсолютном этаноле (0,028 М), перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 10-80%), при этом получали 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этаноноксим в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (метанол-d₄): δ 8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (m, 3H), 4,51 (s, OH), 3,15 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). LRMS: [M+H] 371,2.

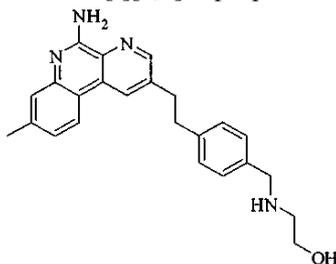
Пример 175. 8-Метил-2-(4-((метиламино)метил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



8-Метил-2-(4-((метиламино)метил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензальдегида (пример 172, стадия 1) и метиламина аналогично тому, как описано в примере 172, стадия 2.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,95 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,32-3,37 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). LRMS: [M+H] 357,2.

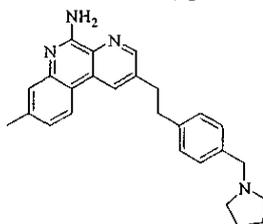
Пример 176. (4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензиламино)этанол



Раствор 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензальдегида (пример 172, стадия 1, 1 экв.), этаноламина (8 экв.) и 1 капля HOAc, растворенная в абсолютном этаноле (0,018 М), перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C, добавляли NaBH₄ (3,5 экв.), реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХВР в системе ATLANTIS® C18 (19×50 мм, 10 мкм, Waters Corp., элюент: ацетонитрил (0,035% ТФУ) в воде (0,05% ТФУ), 10-90%), при этом получали трифторацетат в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,82 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,01 (ушир., OH), 2,41 (s, 3H). LRMS: [M+H] 387,2.

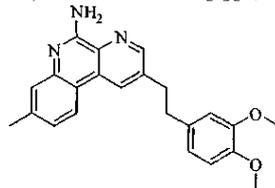
Пример 177. 8-Метил-2-(4-(пирролидин-1-илметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



8-Метил-2-(4-(пирролидин-1-илметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензальдегида (пример 172, стадия 1) и пирролидина аналогично тому, как описано в примере 172, стадия 2.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,88 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,32-3,38 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,20-2,32 (m, 4H), 1,90-1,99 (m, 4H). LRMS: [M+H] 397,2.

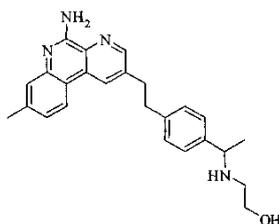
Пример 178. 2-(3,4-Диметоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



2-(3,4-Диметоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 4-этинил-1,2-диметоксибензола (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 45, стадии 1-3.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,45 (ушир., 2H), 3,62 (s, 6H), 3,12 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,33 (s, 3H). LRMS: [M+H] 374,2.

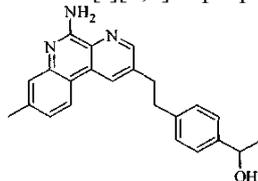
Пример 179. 2-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)этанол



2-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)этанол (пример 171) получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона и этаноламина (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 176.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,78 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 4,22 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,61 (d, 3H). LRMS: [M+H] 401,2.

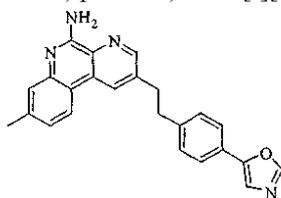
Пример 180. 1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанол



1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанол (пример 171) получали в виде побочного продукта при восстановительном аминировании, как описано в примере 173.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,90 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,82 (q, 1H), 3,32 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,01-2,55 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). LRMS: [M+H] 358,2.

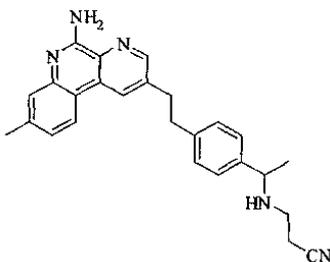
Пример 181. 8-Метил-2-(4-(оксазол-5-ил)фенил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



8-Метил-2-(4-(оксазол-5-ил)фенил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 5-(4-этинилфенил)оксазола (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 45, стадии 1-3.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,33 (s, 3H). LRMS: [M+H] 381,2.

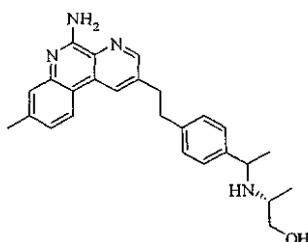
Пример 182. 3-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропаннитрил



Раствор 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171, 1 экв.), 3-аминопропаннитрила (коммерческий препарат, 2,5 экв.), растворенного в абсолютном этаноле (0,014 М), перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C, добавляли NaCNBH₃ (2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом и хлоридом аммония. Две фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХВР в системе AT-LANTIS® C18 (19×50 мм, 10 мкм Waters Corp., элюент: ацетонитрил (0,035% ТФУ) в воде (0,05% ТФУ), 10-90%), при этом получали трифторацетат 3-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропаннитрил в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,60 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,43 (ушир., 2H), 3,65 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,16 (d, 3H). LRMS: [M+H] 410,2.

Пример 183. (2R)-2-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропан-1-ол

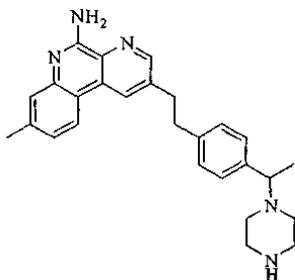


(2R)-2-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропан-1-ол

получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171) и (R)-2-аминопропан-1-ола (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 182.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 8,94 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (ушир.s, 2H), 7,41 (m, 3H), 4,65 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,35 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,73 (m, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,23 (d, 3H). LRMS: [M+H] 415,2.

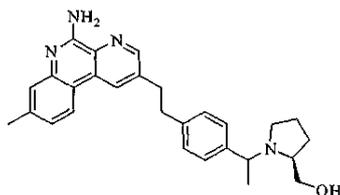
Пример 184. 8-Метил-(2-(4-(1-(пиперазин-1-ил)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



8-Метил-(2-(4-(1-(пиперазин-1-ил)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171) и пиперазина (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 182.

¹H ЯМР (метанол-d₄), трифторацетат: δ 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,26 (m, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,69 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,42 (d, 3H). LRMS: [M+H] 426,2.

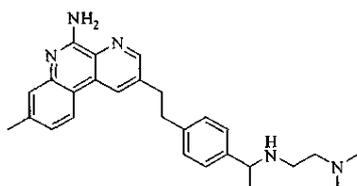
Пример 185. ((2S)-1-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-2-ил)метанол



((2R)-1-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-2-ил)метанол получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171) и (S)-пирролидин-2-илметанола (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 182.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,36-7,53 (m, 6H), 4,68 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,19-3,21 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 1,75-1,78 (m, 6H), 1,74 (d, 3H). LRMS: [M+H] 441,2.

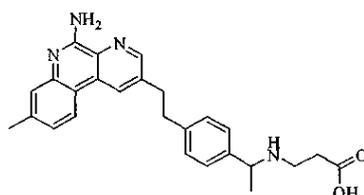
Пример 186. N¹-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N²,N²-диметилэтан-1,2-диамин



N¹-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N²,N²-диметилэтан-1,2-диамин получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171) и N¹,N¹-диметилэтан-1,2-диамина (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 182.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,85 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,18-3,25 (m, 6H), 2,87 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 1,69 (d, 3H). LRMS: [M+H] 428,2.

Пример 187. 3-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-амино)пропановая кислота

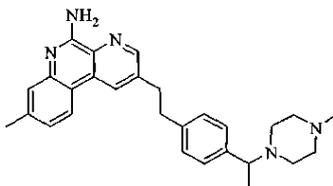


Раствор 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171, 1

экв.), 3-аминопропановой кислоты (коммерческий препарат, 5 экв.), триэтиламина (3 экв.), растворенного в абсолютном этаноле (0,042 М), перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 0°C, добавляли NaCNBH₃ (1 экв.) и реакцию перемешивали в течение еще 6 ч при комнатной температуре. Затем еще раз добавляли NaCNBH₃ (1 экв.) и реакцию перемешивали в течение еще 1 ч при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры реакцию перемешивали разбавляя этилацетатом и насыщенным раствором хлорида аммония. Две фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали препаративной ЖХВР в системе ATLANTIS® C18 (19×50 мм, 10 мкм, Waters Corp., элюент: ацетонитрил (0,035% ТФУ) в воде (0,05% ТФУ), 10-90%), при этом получали трифторацетат 3-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропановой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (метанол-d₄), трифторацетат: δ 8,74 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,75-3,10 (m, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,55 (d, 3H). LRMS: [M+H] 429,2.

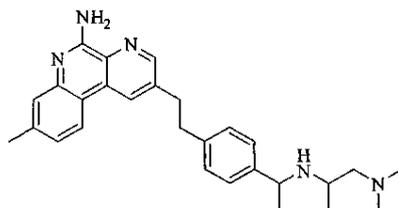
Пример 188. 8-Метил-2-(4-(1-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



8-Метил-2-(4-(1-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171) и 1-метилпиперазина (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 182.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,36-7,38 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,69 (d, 3H), 1,30 (s, 3H). LRMS: [M+H] 440,2

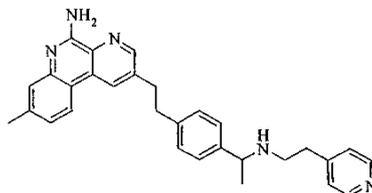
Пример 189. N²-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N¹,N¹-диметилпропан-1,2-диамин



N²-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N¹,N¹-диметилпропан-1,2-диамин получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171) и N¹,N¹-диметилпропан-1,2-диамина (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 182.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,83 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (d, 2H), 1,66 (d, 3H), 1,39 (d, 3H). LRMS: [M+H] 442,2.

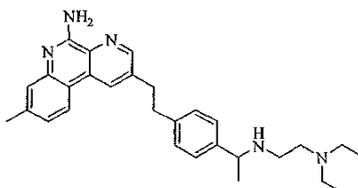
Пример 190. 8-Метил-2-(4-(1-(2-(пиридин-4-ил)этиламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



8-Метил-2-(4-(1-(2-(пиридин-4-ил)этиламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171) и 2-(пиридин-4-ил)этанамин (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 182.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,94 (m, 2H), 8,92 (d, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,16-7,26 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,73 (d, 3H). LRMS: [M+H] 462,2.

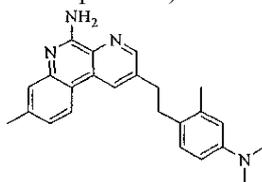
Пример 191. N¹-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N²,N²-диэтилэтан-1,2-диамин



N¹-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N²,N²-диэтилэтан-1,2-диамин получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171) и N¹,N¹-диэтилэтан-1,2-диамина (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 182.

¹H ЯМР (ацетон-d₆, трифторацетат: δ 8,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,20 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 1,74 (d, 3H), 1,34 (t, 6H). LRMS: [M+H] 456,2.

Пример 192. 2-(4-(Диметиламино)-2-метилфенил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин



Стадия 1. 4-Йод-N,N,3-триметиланилин.

Раствор 4-йод-3-метиланилина (коммерческий препарат, 1 экв.), NaHCO₃ (2,5 экв.) и йодметана (2,5 экв.) в ДМФА (0,2 М) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Две фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали 4-йод-N,N,3-триметиланилин в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 2. Синтез N,N,3-триметил-4-((триметилсилил)этинил)анилина.

Раствор 4-йод-N,N,3-триметиланилина (предыдущая стадия, 1 экв.), этинилтриметилсилана (1,5 экв.), дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (20 мол.%), йодида меди (20 мол.%) и триэтиламина (0,4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и раствором хлорида аммония. Две фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-100%), при этом получали N,N,3-триметил-4-((триметилсилил)этинил)анилин в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 3. 4-Этинил-N,N,3-триметиланилин.

Раствор N,N,3-триметил-4-((триметилсилил)этинил)анилина (предыдущая стадия, 1 экв.), K₂CO₃ (2,5 экв.) в MeOH (0,15M) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Твердый осадок отделяли фильтрованием и раствор концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали 4-этинил-N,N,3-триметиланилин в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 4. 3-Хлор-5-((4-(диметиламино)-2-метилфенил)этинил)пиколинитрил.

Раствор 4-этинил-N,N,3-триметиланилина (предыдущая стадия, 1 экв.), 3,5-дихлорпиколинитрила (1,2 экв.), дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (10 мол.%), йодида меди (10 мол.%) в ДМФА/триэтиламин (0,28 М) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и раствором хлорида аммония. Две фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-100%), при этом получали 3-хлор-5-((4-(диметиламино)-2-метилфенил)этинил)пиколинитрил в виде твердого вещества грязно-желтого цвета.

Стадия 5. 2-((4-(Диметиламино)-2-метилфенил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

Раствор трет-бутилового эфира 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилкарбаминовой кислоты (1,3 экв.) и 3-хлор-5-((4-(диметиламино)-2-метилфенил)этинил)пиколинитрила (предыдущая стадия, 1,0 экв.), тетраакс(трифенилфосфин)палладия (10 мол.%) и 2н. водный раствор карбоната натрия (2,0 экв.) в толуоле/этаноле (2:1, 0,17 М) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом.

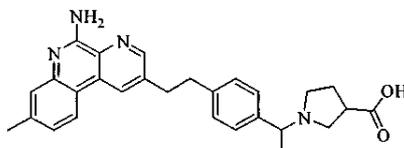
Твердый осадок отделяли фильтрованием и раствор концентрировали в вакууме, при этом получали неочищенное соединение, которое очищали экспресс-хроматографией в системе COMBIFLASH® (ISCO) (элюент: этилацетат в гексане, 0-80%), при этом получали 2-((4-(диметиламино)-2-метилфенил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 6. 2-(4-(Диметиламино)-2-метилфенил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.

В раствор 2-((4-(диметиламино)-2-метилфенил)этинил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (1 экв., предыдущая стадия) в этилацетате/этаноле (1:5, 0,035 М) в атмосфере водорода добавляли 10% палладий-на-угле (0,2 экв.), реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч, фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали препаративной ЖХВР в системе ATLANTIS® C18 (19×50 мм, 10 мкм, Waters Corp., элюент: ацетонитрил (0,035% ТФУ) в воде (0,05% ТФУ), 10-90%), при этом получали 2-(4-(диметиламино)-2-метилфенил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,81 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 3,34 (s, 6H), 3,32 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). LRMS: [M+H] 371,2.

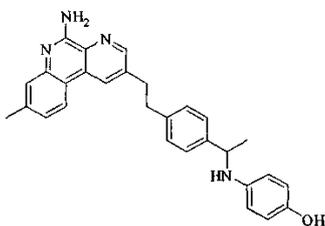
Пример 193. 1-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-карбоновая кислота



1-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-карбоновую кислоту получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171) и пирролидин-3-карбоновой кислоты (коммерческий препарат) аналогично тому, как описано в примере 187, но при замене триэтиламина на уксусную кислоту (30%).

¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,37 (m, 3H), 4,46 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,77 (d, 3H). LRMS: [M+H] 455,2.

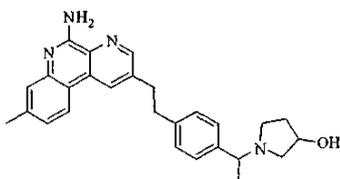
Пример 194. 4-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)амино)фенол



4-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)амино)фенол получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171) и 4-аминофенола аналогично тому, как описано в примере 187, но при замене триэтиламина на уксусную кислоту (28%).

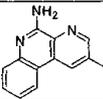
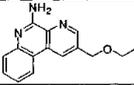
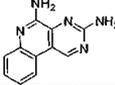
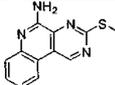
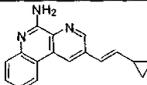
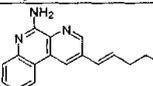
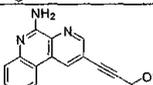
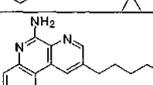
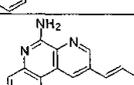
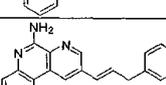
¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,83 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,27 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,06 (d, 3H). LRMS: [M+H] 449,2.

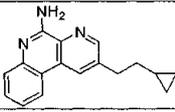
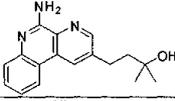
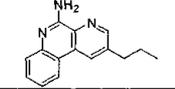
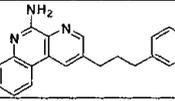
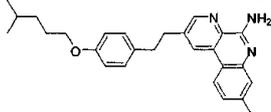
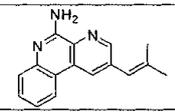
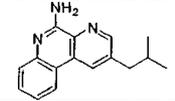
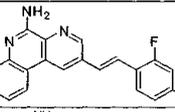
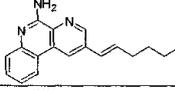
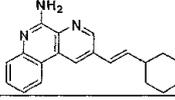
Пример 195. 1-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-ол

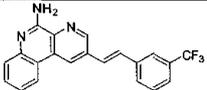
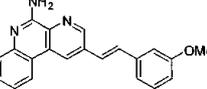
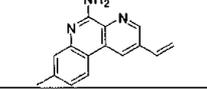
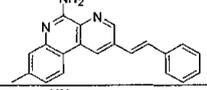
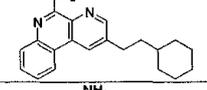
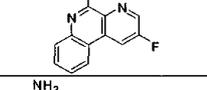
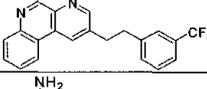
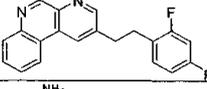
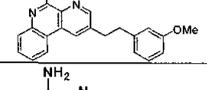
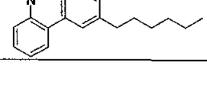


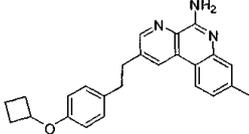
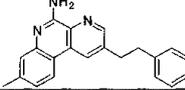
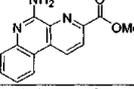
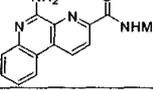
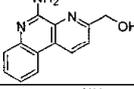
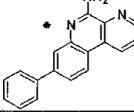
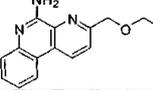
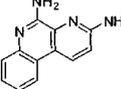
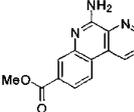
1-(1-(4-(2-(5-Амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-ол получали из 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанона (пример 171) и пирролидин-3-ола аналогично тому, как описано в примере 187, но при замене триэтиламина на уксусную кислоту (20%).

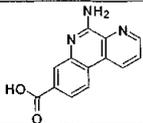
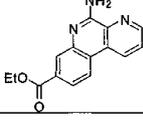
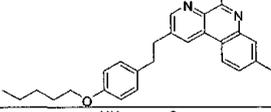
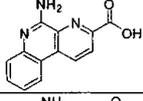
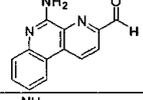
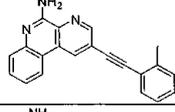
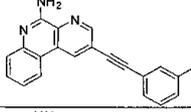
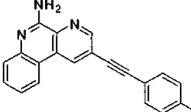
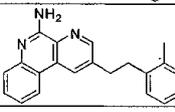
¹H ЯМР (ацетон-d₆), трифторацетат: δ 8,83 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 4,41 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,75 (d, 3H). LRMS: [M+H] 427,2.

Номер соединения	Структура	Данные МС (m/z) [M+H]
2		210,2
3		197,1
4		254,1
5		212,1
6		243,1
7		262,1
8		264,1
9		278,1
10		266,2
11		236,2
12		312,1

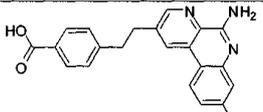
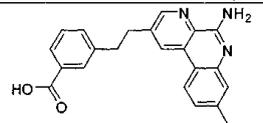
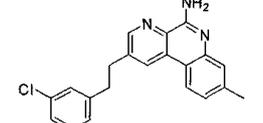
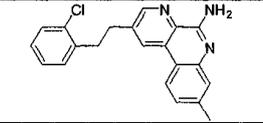
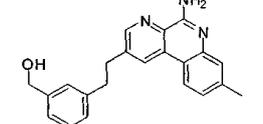
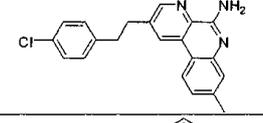
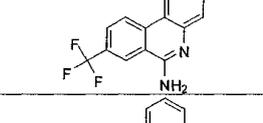
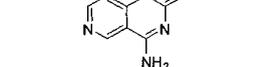
13		264,1
14		282,1
15		238,2
16		314,2
17		414,2
18		250,1
19		252,1
20		334,1
21		278,2
22		304,2

23		366,2
24		328,2
25		236,1
26		312,2
27		306,1
28		214,0
29		368,1
30		336,1
31		330,2
32		280,2

33		384,2
34		314,2
35		254,1
36		253,1
37		226,1
38		272,1
39		254,1
40		211,1
41		254,1

42		240,1
43		268,1
44		400,2
45		240,1
46		224,1
47		310,1
48		310,1
49		310,1
50		314,2

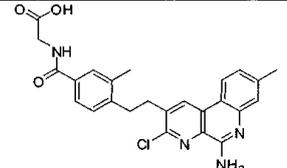
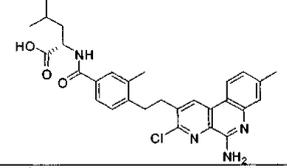
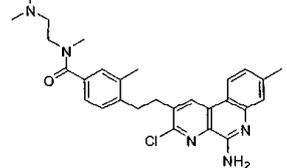
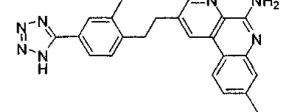
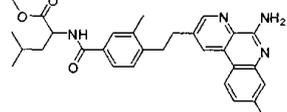
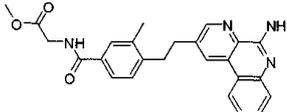
51		314,2
52		314,2
53		288,1
54		434,2
55		229,1
56		230,0
57		264,1
58		239,1
59		213,1
60		209,1
61		195,1
62		196,1
63		196,1
64		201,2
65		360,1
66		364,5
67		364,5
68		360,1

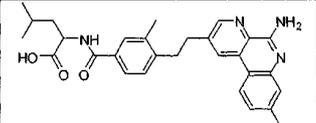
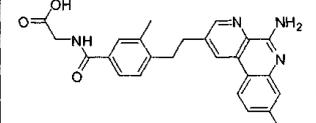
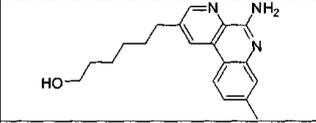
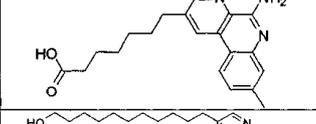
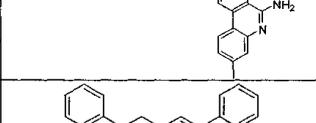
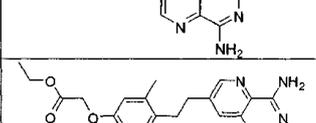
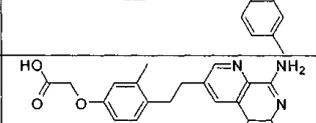
69		358,4
70		358,4
71		348,8
72		348,8
73		344,4
74		348,8
75		263,0
76		196,0

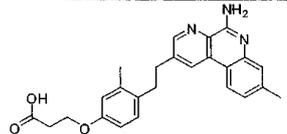
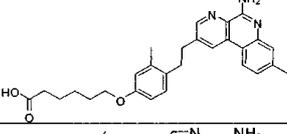
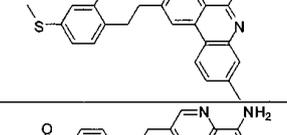
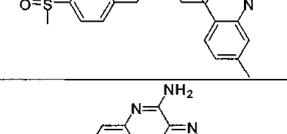
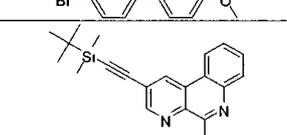
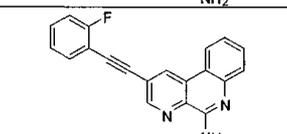
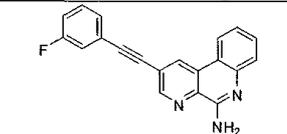
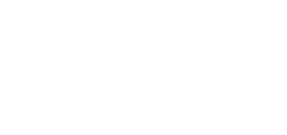
77		414,3
78		268,1
79		212,0
80		352,1
81		356,2
82		
83		380,1
84		370,2
85		342,1
86		368,1
87		342,1
88		356,2
89		356,2
90		328,1
91		356,2

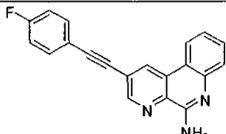
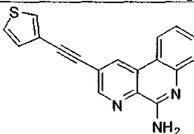
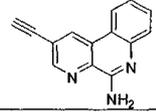
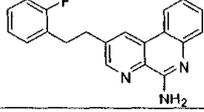
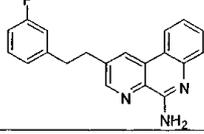
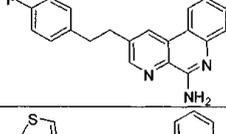
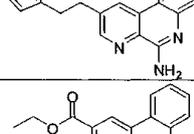
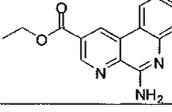
92		412,2
93		388,1
94		386,2
95		418,2
96		496,2
97		450,2
98		488,2
99		456,3
100		462,3
101		370,2
102		448,6
103		428,3
104		412,2
105		440,3

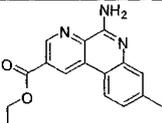
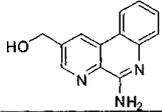
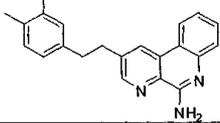
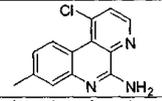
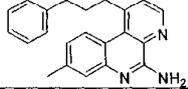
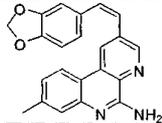
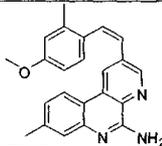
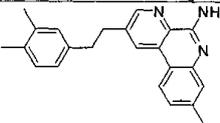
106		372,2
107		414,3
108		502,3
109		411,3
110		396,2
111		610,3
112		355,2
113		371,2
114		357,2
115		483,2
116		342,2
117		353,2
118		414,2

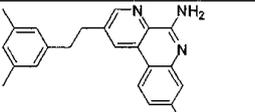
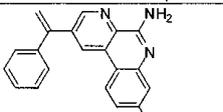
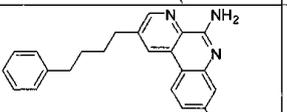
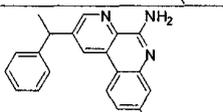
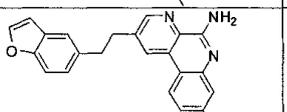
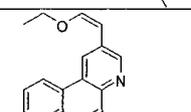
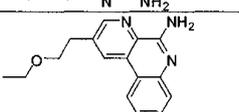
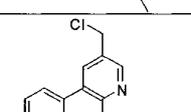
119		463,2
120		519,2
121		490,2
122		396,2
123		499,3
124		443,2

125		485,3
126		429,2
127		310,2
128		338,2
129		380,3
130		300,1
131		430,2
132		402,2

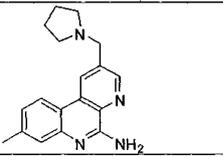
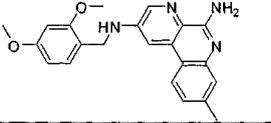
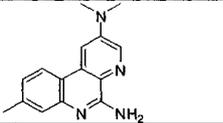
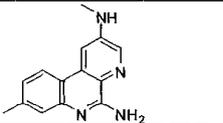
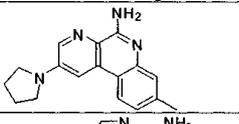
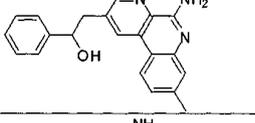
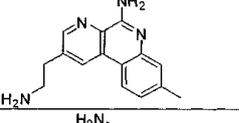
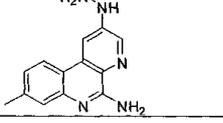
133		416,2
134		458,2
135		374,2
136		392,1
137		304,0
138		334,2
139		314,1
140		314,1

141		314,1
142		302,1
143		220,1
144		318,1
145		318,1
146		318,1
147		306,1
148		268,1

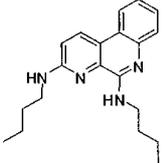
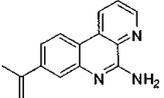
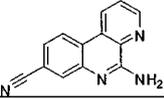
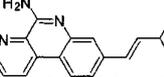
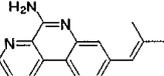
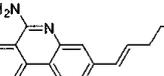
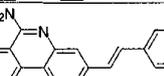
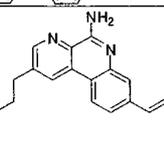
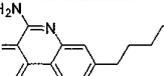
149		282,1
150		226,1
151		328,2
152		244,1
153		328,2
154		356,1
155		356,2
156		342,2

157		342,2
158		312,1
159		342,2
160		314,2
161		353,2
162		280,1
163		282,2
164		258,1

165		283,1
166		382,2 промежуточное
167		316,1
168		284,1
169		325,2
170		253,1
171		315,2
172		239,1

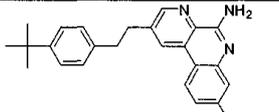
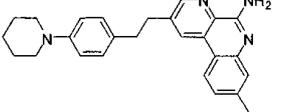
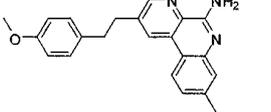
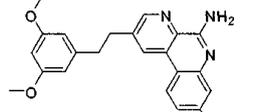
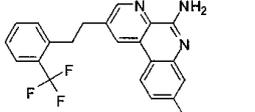
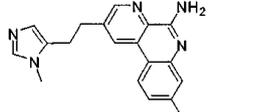
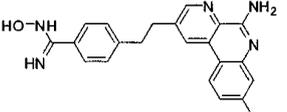
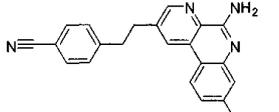
173		293,2
174		375,2
175		253,1
176		239,1
177		279,2
178		330,2
179		253,1
180		240,1

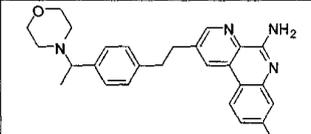
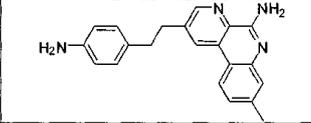
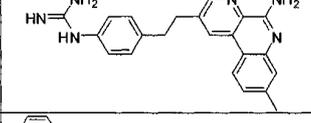
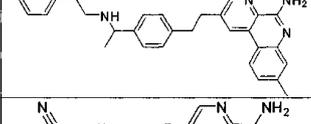
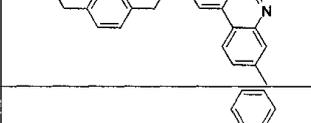
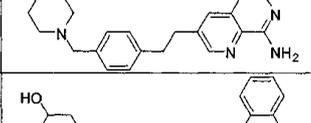
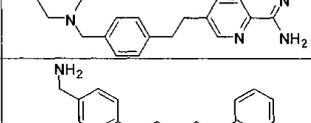
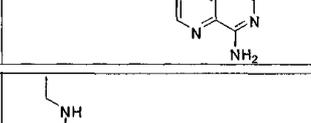
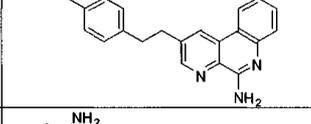
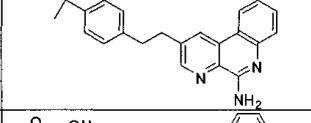
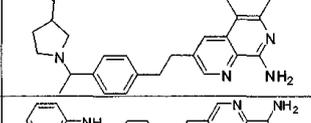
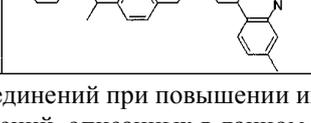
181		282,2
182		360,2
183		362,2
184		343,2
185		345,2
186		386,2
187		345,2
188		331,1
189		260,1
190		398,1
191		354,2
192		340,2
193		398,2
194		442,2

195		323,2
196		236,1
197		221,1
198		264,1
199		250,1
200		264,1
201		298,1
202		366,2
203		266,2

204		262,1
205		368,2
206		197,1
207		301,1
208		388,2
209		241,1
210		244,1
211		288,1
212		272,1

213		275,0
214		260,1
215		330,2
216		346,1
217		391,2
218		405,2
219		405,2
220		488,3
221		374,2
222		316,2
223		330,2
224		328,2
225		342,2
226		343,2
227		383,2

228		370,2
229		397,2
230		344,2
231		374,2
232		382,2
233		318,2
234		372,2
235		339,2

236		427,2
237		329,2
238		371,2
239		461,3
240		353,2
241		411,2
242		427,2
243		443,2
244		371,2
245		357,2
246		441,2
247		433,2

Пример 198. Эффективность соединений при повышении иммунного ответа *in vivo*.

Для оценки способности соединений, описанных в данном контексте, повышать иммунный ответ на бактериальный антиген после введения субъекту антигена, использовали три соединения в комбинации с рекомбинантной вакциной против *N. Meningitidis* серогруппы B. Вакцину, которая подробно описана в статье Giuliani и др., *Proc Natl Acad Sci USA* 103(29): 10834-10839 (2006) и в заявке WO 2004/032958, обозначенную как "3MenB", испытывали *in vivo* на мышах в смеси с адьювантом MF59 или с MF59 + одно из соединений, описанных в данном контексте. Мышей иммунизировали двумя дозами внутримышечно смесью 3MenB/MF59 + одно из шести соединений или в качестве положительного контроля дозой олигонуклеотида CpG ("CpG"), R848, либо препарата иммиквимод (ImiQ). Для сравнения использовали также дополнительный положительный контроль 3MenB/MF59 + OMV (везикулы внешней мембраны из

N. Meningitidis серогруппы В, штамм NZ98/254). Титр бактерицидных антител в сыворотке (СБА) определяли через две недели после введения второй дозы стандартным методом определения колониеобразующей активности или с использованием красителя Alamar Blue и N. Meningitidis серогруппы В, штамм NZ98. Титр СБА является суррогатным маркером (утвержден комитетом FDA/EMA) для вакцин против N. Meningitidis при испытаниях на добровольцах. Результаты представлены на фиг. 1 (доза соединения в мкг указана слева). Кратность изменения ответа по сравнению с препаратом 3MenB/3MF59 показана на фиг. 1 справа от каждого столбца на гистограмме.

Во втором эксперименте испытывали действие дозы соединения, полученного в примере 47, по аналогичной методике. На фиг. 2 показан средний результат трех независимых испытаний со стандартным отклонением, которое указано в виде отрезка прямой линии. Титры СБА определяли во всех случаях с использованием стандартного метода определения колониеобразующей активности. Доза каждого соединения в мкг показана на фиг. 2 слева.

На фиг. 3 показаны титры СБА по данным двух независимых экспериментов при сравнении ответа на дозу соединения, полученного в примере 47, в смеси с 3MenB и с алюминиевыми квасцами в качестве адьюванта вместо адьюванта MF59.

На фиг. 4 показаны титры СБА по данным других испытаний при сравнении ответа на дозу соединения, полученного в примере 169.

На фиг. 5 показаны суммированные данные шести экспериментов. Титр > 1000 соответствует защитному эффекту от патогена после иммунизации по данным определения титра СБА (то есть защита от N. Meningitidis серогруппы В, штамм NZ98). Таким образом, соединение, полученное в примере 47, примере 169 и в примере 49, в дозе 100 мкг оказывает защитное действие (иммунный ответ) на модели мышей, что указывает на способность соединений, описанных в данном контексте, повышать иммунный ответ на антиген. Только в одном из шести экспериментов с использованием смеси 3MenB/MF59 наблюдается защитное действие от бактерий NZ98. И наоборот, в семи из восьми экспериментов с использованием соединений, описанных в данном контексте, наблюдается защитное действие от бактерий NZ98. Символы ** и *, указанные над соединениями на фиг. 5, обозначают статистически значимое различие (по величине p) между иммунизацией соединением и иммунизацией в отсутствие соединения (то есть по сравнению с контролем 3MenB/MF59). Символ "ns" обозначает отсутствие статистической значимости (по величине p). Различие между результатами иммунизации олигонуклеотидом ChG по сравнению с соединением, полученным в примере 47, не является статистически значимым.

Массу тела мышей измеряли в ранний период (дни 1 и 2) и в поздний период (дни 14 и 28) после иммунизации. Различие между снижением массы тела после иммунизации препаратом 3MenB/MF59 и смесью 3MenB/MF59+ соединение, полученное в примере 169, не является статистически значимым. Различие между снижением массы тела после иммунизации олигонуклеотидом CpG или смесью 3MenB/MF59 + OMV в день 1 является низким, но статистически значимым.

Методы анализа.

Активность соединений формулы (I-A) оценивали по их способности модулировать Toll-подобные рецепторы.

Анализ моноядерных клеток периферической крови.

Биоактивность описанных соединений оценивали с использованием моноядерных клеток периферической крови человека (МКПКч) с участием панели независимых здоровых доноров, утвержденной ведомственной наблюдательной контрольной комиссией. МКПКч выделяли из свежей периферической крови в градиенте фикола (GE healthcare 17-1440-03). 30-35 мл периферической крови человека наслаивали на 15 мл фикола, помещенного в конические пробирки объемом 50 мл, затем центрифугировали при 1800 об/мин (центрифуга Эппендорф 5819R с ротором для пробирок, снабженным защитной крышкой от биологически опасных материалов) при комнатной температуре в течение 30 мин без ускорений или торможений. Лейкоцитарный слой отбирали и переносили в новые конические пробирки объемом 50 мл и слой промывали два раза полной средой RPMI 1640 (11875085 фирмы Invitrogen Corporation, Carlsbad, Калифорния), содержащей 10% инактивированной при нагревании ЭТС (Gibco 10099-141), 1% Pen-Strep (Gibco#15140-122), 1 mM незаменимых аминокислот (Gibco#1140-050), 1 mM пирувата натрия (Gibco#1360-070), 2 mM L-глутамина (Gibco#25030-081), 1 mM HEPES (Gibco#15630-080). Число жизнеспособных клеток подсчитывали с использованием окрашивания трипановым голубым, клетки распределяли в лунки 96-луночного планшета с плоским дном (Becton Dickinson #353070) по 2×10^5 клеток в лунке в 200 мкл полной среды. Затем добавляли соединения в виде 3-кратных разведений (10 концентраций, начальная концентрация 100 мкМ). В качестве отрицательного контроля использовали лунки с равным объемом ДМСО. Культуральные супернатанты собирали через 18-24 после инкубации при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и хранили при -20°C до использования.

Уровни ИЛ-6 в культуральных супернатантах определяли с использованием набора Luminex (Bio-Rad). Данные анализировали с использованием программы GraphPad (San Diego, CA). Для каждого соединения строили кривые зависимости ответа от дозы и рассчитывали величины EC₅₀ (то есть концентрацию, при которой наблюдается 50% от максимального сигнала).

Анализ репортерного гена.

Клетки эмбриональных почек человека 293 (HEK 293) трансфектировали TLR7 или TLR8 и вектором NF- κ B-репортер люциферазы (pNifty-Luciferase). В качестве контроля использовали нормальные клетки HeK293, которые трансфектировали вектором Nifty-Luc. Клетки культивировали в среде DMEM, содержащей 2 мМ L-глутамин, 10% инактивированную нагреванием ЭТС, 1% пенициллин и стрептомицин, 2 мкг/мл пурамицин (InvivoGen #ant-pr-5) и 5 мкг/мл бластицидин (Invitrogen#46-1120). Для анализа использовали буферный раствор для анализа люциферазы Bright-Glo™ и субстрат, и буферный раствор фирмы Promega #E263B и #E264B соответственно. Использовали также 384-луночные планшеты с прозрачным дном фирмы Greiner bio-one (#789163-G) и планшеты со штрих-кодом GNF.

Клетки распределяли в лунки 384-луночного планшета по 25000 клеток в лунке в конечном объеме 50 мкл среды. Клетки выдерживали до их прикрепления к планшету в течение ночи (18 ч) при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Серийные разведения исследуемого соединения и соединения для положительного контроля добавляли в каждую лунку и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 7 ч. В качестве отрицательного контроля использовали клетки, стимулированные только ДМСО. После инкубации в каждую лунку добавляли 30 мкл предварительной смеси буферного раствора для анализа и буферного раствора для субстрата по методике фирмы-изготовителя. Люминисцентный сигнал регистрировали на приборе CLIPR, время интеграции составляло 20 с на каждый планшет.

Для каждого соединения строили кривые зависимости ответа от дозы и рассчитывали величины EC₅₀ (то есть концентрацию, при которой наблюдается 50% от максимального сигнала).

Некоторые результаты анализа.

Различные соединения формул (I-A)-(XVI) в свободной форме или в форме их фармацевтически приемлемой соли проявляют фармакологические свойства, например, по данным испытаний *in vitro*, как описано в настоящей заявке. EC₅₀ в настоящих испытаниях определяли как концентрацию исследуемого соединения, которая вызывает ответ на уровне 50% между базовой линией и максимальным ответом. В некоторых примерах величина EC₅₀ для соединений формул (I-A)-(XVI) составляет от 1 нМ до 200 мкМ. В других примерах величина EC₅₀ для соединений формул (I-A)-(XVI) составляет от 0,01 до 100 мкМ. В некоторых примерах величина EC₅₀ для соединений формул (I-A)-(XVI) составляет от 0,01 до 50 мкМ. В некоторых примерах величина EC₅₀ для соединений формул (I-A)-(XVI) составляет от 0,01 до 25 мкМ. В некоторых примерах величина EC₅₀ для соединений формул (I-A)-(XVI) составляет от 0,01 до 20 мкМ. В некоторых примерах величина EC₅₀ для соединений формул (I-A)-(XVI) составляет от 0,01 до 15 мкМ. В некоторых примерах величина EC₅₀ для соединений формул (I-A)-(XVI) составляет от 0,01 до 10 мкМ. В некоторых примерах величина EC₅₀ для соединений формул (I-A)-(XVI) составляет от 0,01 до 5 мкМ. В некоторых примерах величина EC₅₀ для соединений формул (I-A)-(XVI) составляет от 0,01 до 2 мкМ. В некоторых примерах величина EC₅₀ для соединений формул (I-A)-(XVI) составляет от 0,01 до 1 мкМ. В некоторых примерах величину EC₅₀ рассчитывали относительно 100% активности резиквимода.

В других примерах величина EC₅₀ для соединений формул (I-A)-(XVI) составляет от 1 нМ до 200 мкМ для следующих соединений:

- 2-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-пропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-этилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(3-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 8-метил-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- метилловый эфир 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты,
- (5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-3-ил)метанол,
- бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- (5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
- 2-(2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(3-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-(4-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 8-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- этиловый эфир 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-9-карбоновой кислоты,
- 8-метоксибензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 8-(трифторметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 8-фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 3-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 3-фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 8-метил-2-(2-(нафталин-1-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 8-метил-2-(2-(нафталин-2-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
- 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойная кислота,

3-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойная кислота,
 2-(3-хлорфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-хлорфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (3-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)метанол,
 2-(4-хлорфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-бутилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-бутилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-пропилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(трифторметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2,5-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-пропилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(2,4,5-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2,5-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-изопропилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-гептилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-изобутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-((2-метоксизтокси)метокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(2-феноксизтокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(4-фенилбутоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(аллилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(3-фенилпропокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(гептан-4-илокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(4-метилпент-3-енилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-циклогексилэтокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-изопропоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(3,3-диметилбутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)-2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 N-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетамид,
 N-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетамид,
 N-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)-4-метилбензолсульфонамид,
 3-метил-9-паратоллил-9,10-дигидробензо[f]фууро[2,3-b][1,7]нафтиридин-6-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензонитрил,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-аминоэтил)-3-метилбензамид,
 8-метил-2-(2-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 метиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)-4-метилпентановой кислоты,
 метиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)уксусной кислоты,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)-4-метилпентановая кислота,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)уксусная кислота,
 6-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)гексан-1-ол,
 7-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)гептановая кислота,
 11-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ундекан-1-ол,
 этиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)уксусной кислоты,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)уксусная кислота,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пропановая кислота,
 6-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)гексановая кислота,
 8-метил-2-(2-метил-4-(метилтио)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(гексилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-фенетоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(пентилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(4-метилпентилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-фторфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3-фторфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-фторфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(тиофен-3-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)метанол,
 2-(3,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-(3,4-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,5-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(бензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(2-нитроэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(аминометил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 N²,8-диметилбензо[f][1,7]нафтиридин-2,5-диамин,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-фенилэтанол,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-(4-метоксифенил)этанол,
 2-(бифенил-2-ил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(2,6-диметилпиридин-3-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(5-метоксипиридин-2-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановая кислота,
 5-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-4-метилпиридин-2-(1H)он,
 6-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)пиридин-3-ол,
 8-метил-2-(4-(трифторметокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (E)-3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)акриловая кислота,
 (E)-этиловый эфир 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловой кислоты,
 (E)-8-(2-циклопропилвинил)-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-пентилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (E)-8-(2-циклопропилвинил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 (5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 3-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенол,
 2-(2-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-этилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-этилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(пиперидин-1-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-трет-бутилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(пиперидин-1-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-метоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,5-диметоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(2-(трифторметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-гидроксипиперидин-2-амид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензонитрил,
 8-метил-2-(4-(1-морфолиноэтил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-аминофенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)гуанидин,
 8-метил-2-(4-(1-(фенетиламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетонитрил,
 2-(4-(пиперидин-1-илметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 1-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензил)пиперидин-4-ол,
 2-(4-(аминометил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(этиламино)метил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-аминопропан-2-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 1-(1-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-карбоновая кислота,
 8-метил-2-(4-(1-(фениламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-этил-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)метанол,
 8-метил-2-пропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(1H-индол-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-этоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-феноксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2,4-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенол,

2-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этанол,
 3-метил-9-фенил-9,10-дигидробензо[f]фуоро[2,3-b][1,7]нафтиридин-6-амин,
 8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2,5-диамина,
 1-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)пропан-2-ол,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетонитрил,
 N-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетамид,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-(2,4-диметилфенил)этанол,
 2-(2-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)бутан-1-ол,
 метиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановой ки-
 слоты,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропан-1-ол,
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)-2-метилбутан-2-ол,
 2-(4-(аминометил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (E)-этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-
 метилфенил)акриловой кислоты,
 этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-
 метилфенил)пропановой кислоты,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензил)пропан-1,3-диол,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропановая кислота,
 5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегид,
 этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойной кислоты,
 8-метил-2-(4-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропан-2-ол,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)метанол,
 этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кисло-
 ты,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойная кислота,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)метанол,
 8-метил-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол,
 8-метил-2-(4-пропоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (E)-3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловая кислота,
 этиловый эфир 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановой
 кислоты,
 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановая кислота,
 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропан-1-ол,
 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ол,
 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегид,
 1-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)этанол,
 1-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)этанон,
 8-изопропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-винилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-этилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(метоксиметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 бензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамина,
 8-(аминометил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 3-фтор-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-3-фторбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 3-хлорбензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамина,
 3-фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5,8-диамина,
 8-изобутилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (E)-8-(проп-1-енил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-пропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(4-бромфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-пентилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,

(5-амино-2-(4-пропоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 (2-(2-(1Н-индол-5-ил)этил)-5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 метиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,3-диметилбензамид,
 N-(2-ацетамидоэтил)-4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диметилбензамид,
 2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,N,3-триметилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-гидроксиэтил)-3-метилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-метилбензамид,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(пирролидин-1-ил)метанол,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диэтиламино)этил)-3-метилбензамид,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(4-этилпиперазин-1-ил)метанол,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(пиперазин-1-ил)метанол,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензамид,
 4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диметилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилбензамид,
 2-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол,
 2-(4-бутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(бифенил-4-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-((1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(2-метилаллилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(изопентилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир пропилугольной кислоты,
 этиловый эфир 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксипентановой кислоты,
 2-(4-(циклопентилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(циклобутилметокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(2-морфолиноэтокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксипентановой кислоты),
 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксипентановая кислота,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксипентановая кислота),
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксипентановая кислота),
 8-метил-2-(2-метил-4-(2-морфолиноэтокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксипентановой кислоты)этокси)этанол,
 диэтиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксипропилфосфоновой кислоты,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксипропилфосфоновокислота,
 2-(4-бутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксипентановой кислоты)этанол,
 2-(2-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксипентановой кислоты)этокси)этанол,
 этиловый эфир 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксипентановой кислоты),
 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксипентановая кислота,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксипентановая кислота),
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир этилугольной кислоты,
 метиловый эфир 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксипентановой кислоты),
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксипентановая кислота,

4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)масляная кислота,
 2-(4-(изопентилокси)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир гексилугольной кислоты,
 2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 диэтиловый эфир 3-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этокси)пропилфосфоновой кислоты,
 диэтиловый эфир 3-(2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этокси)этокси)пропилфосфоновой кислоты,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфениловый эфир диметилсульфаминовой кислоты,
 (5-амино-2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 2-(4-(диметиламино)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенол,
 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанол,
 2-(4-(диметиламино)метил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(1-(диметиламино)этил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этаноноксим,
 8-метил-2-(4-(метиламино)метил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензиламино)этанол,
 8-метил-2-(4-(пирролидин-1-илметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,4-диметоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)этанол,
 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанол,
 8-метил-2-(4-(оксазол-5-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 3-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропаннитрил,
 (2R)-2-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропан-1-ол,
 8-метил-2-(4-(1-(пиперазин-1-ил)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 ((2S)-1-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-2-ил)метанол,
 N¹-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N²,N²-диметилэтан-1,2-диамин,
 3-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропановая кислота,
 8-метил-2-(4-(1-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 N²-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N¹,N¹-диметилпропан-1,2-диамин,
 8-метил-2-(4-(1-(2-(пиридин-4-ил)этиламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 N¹-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N²,N²-диэтилэтан-1,2-диамин,
 2-(4-(диметиламино)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 1-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-карбоновая кислота,
 4-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)фенол,
 1-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-ол и
 2-(4-(2-аминопропан-2-ил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.
 Например, для бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 1) значение EC₅₀ составляет >100 мкМ, 14 и 0,84 мкМ при использовании клеток НЕК293-TLR7, НЕК293-TLR8 и ИЛ-6 МКПКч соответственно.
 Например, для 8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 5) значение EC₅₀ составляет 15,8, 9,01 и 0,396 мкМ при использовании клеток НЕК293-TLR7, НЕК293-TLR8 и ИЛ-6 МКПКч соответственно.
 Например, для 8-фторбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 14) значение EC₅₀ составляет 37 и 6,38 мкМ при использовании клеток НЕК293-TLR8 и ИЛ-6 МКПКч соответственно.
 Например, для 5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-3(4H)-она (пример 15) значение EC₅₀ составляет 24,1 мкМ при использовании клеток НЕК293-TLR7.
 Например, для 2-этилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 30) значение EC₅₀ составляет 8,64, 13 и 2,28 мкМ при использовании клеток НЕК293-TLR7, НЕК293-TLR8 и ИЛ-6 МКПКч соответственно.
 Например, для 2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амина (пример 33) значение EC₅₀ составляет 2,44 и 2,28 мкМ при использовании клеток НЕК293-TLR7 и ИЛ-6 МКПКч.
 Например, значения EC₅₀ при использовании анализа TLR-7 некоторых других соединений формулы (I-A) перечислены в табл. 2, представленной ниже. Номер каждого соединения соответствует номеру

примера, в котором описано его получение.

Таблица 2

Пример, номер	TLR-7 EC ₅₀ (нМ)
44	107
46	347
47	361
61	582
62	35
63	24
126	275
138	213
147	14
178	562

Например, значение EC₅₀ при использовании анализа TLR-8 некоторых других соединений формулы (I-A) перечислены в табл. 3, представленной ниже. Номер каждого соединения соответствует номеру примера, в котором описано их получение.

Таблица 3

Пример, номер	TLR-8 EC ₅₀ (нМ)
177	15
186	11
187	82
188	>100
189	6,2
190	4,3
191	6
193	24
195	5,3
196	2,6

Следует понимать, что примеры и варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в данном контексте, представлены только для иллюстрации и что возможны и различные модификации, и изменения, которые представляются очевидными для специалиста в данной области техники и они включены в объем и сущность настоящего изобретения. Все публикации, патенты и заявки, цитируемые в настоящем изобретении, включены в описание в качестве ссылок.

Перечень последовательностей

<110> АЙРМ ЛЛК,
 Новартис АГ
 <120> Соединения и композиции в качестве модуляторов активности TLR
 <130> P1326PC20
 <160> 6
 <170> PatentIn версия 3.5
 <210> 1
 <211> 248
 <212> белок
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 1
 Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205

018068

Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 2
 <211> 247
 <212> Белок
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 2

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 180 185 190

Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser

Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg
 195 200 205
 Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
 210 215 220
 Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
 225 230 235 240
 Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250
 <210> 4
 <211> 644
 <212> 6енок
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 4
 Met Ala Ser Pro Asp Val Lys Ser Ala Asp Thr Leu Ser Lys Pro Ala
 1 5 10
 Ala Pro Val Val Ser Glu Lys Glu Thr Glu Ala Lys Glu Asp Ala Pro
 20 25 30
 Gln Ala Gly Ser Gln Gly Gln Gly Ala Pro Ser Ala Gln Gly Gly Gln
 35 40 45
 Asp Met Ala Ala Val Ser Glu Glu Asn Thr Gly Asn Gly Gly Ala Ala
 50 55 60
 Ala Thr Asp Lys Pro Lys Asn Glu Asp Glu Gly Ala Gln Asn Asp Met
 65 70 75 80
 Pro Gln Asn Ala Ala Asp Thr Asp Ser Leu Thr Pro Asn His Thr Pro
 85 90 95
 Ala Ser Asn Met Pro Ala Gly Asn Met Glu Asn Gln Ala Pro Asp Ala
 100 105 110
 Gly Glu Ser Glu Gln Pro Ala Asn Gln Pro Asp Met Ala Asn Thr Ala
 115 120 125
 Asp Gly Met Gln Gly Asp Asp Pro Ser Ala Gly Gly Glu Asn Ala Gly
 130 135 140
 Asn Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asn Gln Ala Glu Asn Asn Gln Thr Ala
 145 150 155 160
 Gly Ser Gln Asn Pro Ala Ser Ser Thr Asn Pro Ser Ala Thr Asn Ser
 165 170 175
 Gly Gly Asp Phe Gly Arg Thr Asn Val Gly Asn Ser Val Val Ile Asp
 180 185 190

018068

Gly Pro Ser Gln Asn Ile Thr Leu Thr His Cys Lys Gly Asp Ser Cys
 195 200 205

Ser Gly Asn Asn Phe Leu Asp Glu Glu Val Gln Leu Lys Ser Glu Phe
 210 215 220

Glu Lys Leu Ser Asp Ala Asp Lys Ile Ser Asn Tyr Lys Lys Asp Gly
 225 230 235 240

Lys Asn Asp Gly Lys Asn Asp Lys Phe Val Gly Leu Val Ala Asp Ser
 245 250 255

Val Gln Met Lys Gly Ile Asn Gln Tyr Ile Ile Phe Tyr Lys Pro Lys
 260 265 270

Pro Thr Ser Phe Ala Arg Phe Arg Arg Ser Ala Arg Ser Arg Arg Ser
 275 280 285

Leu Pro Ala Glu Met Pro Leu Ile Pro Val Asn Gln Ala Asp Thr Leu
 290 295 300

Ile Val Asp Gly Glu Ala Val Ser Leu Thr Gly His Ser Gly Asn Ile
 305 310 315 320

Phe Ala Pro Glu Gly Asn Tyr Arg Tyr Leu Thr Tyr Gly Ala Glu Lys
 325 330 335

Leu Pro Gly Gly Ser Tyr Ala Leu Arg Val Gln Gly Glu Pro Ser Lys
 340 345 350

Gly Glu Met Leu Ala Gly Thr Ala Val Tyr Asn Gly Glu Val Leu His
 355 360 365

Phe His Thr Glu Asn Gly Arg Pro Ser Pro Ser Arg Gly Arg Phe Ala
 370 375 380

Ala Lys Val Asp Phe Gly Ser Lys Ser Val Asp Gly Ile Ile Asp Ser
 385 390 395 400

Gly Asp Gly Leu His Met Gly Thr Gln Lys Phe Lys Ala Ala Ile Asp
 405 410 415

Gly Asn Gly Phe Lys Gly Thr Trp Thr Glu Asn Gly Gly Gly Asp Val
 420 425 430

Ser Gly Lys Phe Tyr Gly Pro Ala Gly Glu Glu Val Ala Gly Lys Tyr
 435 440 445

Ser Tyr Arg Pro Thr Asp Ala Glu Lys Gly Gly Phe Gly Val Phe Ala
 450 455 460

Gly Lys Lys Glu Gln Asp Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Thr Tyr Lys

018068

Leu Leu Leu Leu Gly Gln Val Ala Thr Glu Gly Glu Lys Gln Phe Val
 65 70 75 80
 Gly Gln Ile Ala Arg Ser Glu Gln Ala Ala Glu Gly Val Tyr Asn Tyr
 85 90 95
 Ile Thr Val Ala Ser Leu Pro Arg Thr Ala Gly Asp Ile Ala Gly Asp
 100 105 110
 Thr Trp Asn Thr Ser Lys Val Arg Ala Thr Leu Leu Gly Ile Ser Pro
 115 120 125
 Ala Thr Gln Ala Arg Val Lys Ile Val Thr Tyr Gly Asn Val Thr Tyr
 130 135 140
 Val Met Gly Ile Leu Thr Pro Glu Glu Gln Ala Gln Ile Thr Gln Lys
 145 150 155 160
 Val Ser Thr Thr Val Gly Val Gln Lys Val Ile Thr Leu Tyr Gln Asn
 165 170 175
 Tyr Val Gln Arg Gly Ser Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly
 180 185 190
 Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 195 200 205
 Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
 210 215 220
 Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
 225 230 235 240
 Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 245 250 255
 Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser
 260 265 270
 Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe
 275 280 285
 Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala
 290 295 300
 Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe
 305 310 315 320
 Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe
 325 330 335
 Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala
 340 345 350

018068

Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu
 355 360 365

Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His
 370 375 380

Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser
 385 390 395 400

Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser
 405 410 415

Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala
 420 425 430

Lys Gln

<210> 6
 <211> 327
 <212> бeнoк
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 6

Ala Thr Asn Asp Asp Asp Val Lys Lys Ala Ala Thr Val Ala Ile Ala
 1 5 10 15

Ala Ala Tyr Asn Asn Gly Gln Glu Ile Asn Gly Phe Lys Ala Gly Glu
 20 25 30

Thr Ile Tyr Asp Ile Asp Glu Asp Gly Thr Ile Thr Lys Lys Asp Ala
 35 40 45

Thr Ala Ala Asp Val Glu Ala Asp Asp Phe Lys Gly Leu Gly Leu Lys
 50 55 60

Lys Val Val Thr Asn Leu Thr Lys Thr Val Asn Glu Asn Lys Gln Asn
 65 70 75 80

Val Asp Ala Lys Val Lys Ala Ala Glu Ser Glu Ile Glu Lys Leu Thr
 85 90 95

Thr Lys Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala
 100 105 110

Leu Asp Ala Thr Thr Asn Ala Leu Asn Lys Leu Gly Glu Asn Ile Thr
 115 120 125

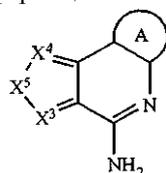
Thr Phe Ala Glu Glu Thr Lys Thr Asn Ile Val Lys Ile Asp Glu Lys
 130 135 140

Leu Glu Ala Val Ala Asp Thr Val Asp Lys His Ala Glu Ala Phe Asn

145	150	155	160
Asp Ile Ala Asp Ser Leu Asp Glu Thr Asn Thr Lys Ala Asp Glu			
	165	170	175
Val Lys Thr Ala Asn Glu Ala Lys Gln Thr Ala Glu Glu Thr Lys Gln			
	180	185	190
Asn Val Asp Ala Lys Val Lys Ala Ala Glu Thr Ala Ala Gly Lys Ala			
	195	200	205
Glu Ala Ala Ala Gly Thr Ala Asn Thr Ala Ala Asp Lys Ala Glu Ala			
	210	215	220
Val Ala Ala Lys Val Thr Asp Ile Lys Ala Asp Ile Ala Thr Asn Lys			
	225	230	235
Asp Asn Ile Ala Lys Lys Ala Asn Ser Ala Asp Val Tyr Thr Arg Glu			
	245	250	255
Glu Ser Asp Ser Lys Phe Val Arg Ile Asp Gly Leu Asn Ala Thr Thr			
	260	265	270
Glu Lys Leu Asp Thr Arg Leu Ala Ser Ala Glu Lys Ser Ile Ala Asp			
	275	280	285
His Asp Thr Arg Leu Asn Gly Leu Asp Lys Thr Val Ser Asp Leu Arg			
	290	295	300
Lys Glu Thr Arg Gln Gly Leu Ala Glu Gln Ala Ala Leu Ser Gly Leu			
	305	310	315
Phe Gln Pro Tyr Asn Val Gly			
	325		

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемая соль



формула (I-A)

где X³ обозначает N;

X⁴ обозначает CR³;

X⁵ обозначает -CR⁴=CR⁵-;

R³ обозначает H;

R⁴ обозначает H;

R⁵ выбирают из галогена, -C(O)OR⁷, -N(R⁹)₂, -NHN(R⁹)₂, -(CH₂)_nR⁷, -LR¹⁰, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₂-C₈-алкенила, C₂-C₈-алкинила и C₁-C₆-алкоксигруппы, причем указанный C₁-C₆-алкил, C₂-C₈-алкенил и C₂-C₈-алкинил в составе R⁵, каждый необязательно, замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -CN, -NO₂, -R⁷, -OR⁸, -C(O)OR⁸ и -N(R⁹)₂;

каждый L независимо выбирают из химической связи, -(O(CH₂)_m)_t- и C₁-C₆-алкилена, причем указанный C₁-C₆-алкилен в составе L замещен 1 заместителем, независимо выбранным из -R⁸;

R⁷ выбирают из C₁-C₆-алкила, фенила, нафтила, 5-9-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₃-C₈-циклоалкила и 5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 гетероатом, независимо выбранный из N, причем указанный C₁-C₆-алкил, фенил, нафтил, гетероарил и гетероциклоалкил в составе R⁷, каждый необязательно, замещен 1-3 группами R¹³, а каждая группа R¹³ независимо выбрана из галогена, -CN, -LR¹⁰, -LOR¹⁰, -LR⁸, -LOR⁸, -LC(O)R⁸, -LC(O)OR⁸, -LC(O)R¹⁰, -LOC(O)OR⁸, -LN(R⁹)₂, -LNR⁹R¹⁰, -LC(O)N(R⁹)₂, -LS(O)₂R⁸, -OLS(O)₂N(R⁹)₂ и -LP(O)(OR⁸)₂;

каждый R⁸ независимо выбирают из H, -CH(фенил)₂, C₁-C₈-алкила, C₂-C₈-алкенила, C₁-C₆-галогеналкила и C₁-C₆-гидроксиалкила, причем указанный C₁-C₈-алкил и C₂-C₈-алкенил в составе R⁸, каждый необязательно, замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -CN, -R¹¹, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹ и -NR¹¹R¹²;

каждый R⁹ независимо выбирают из H, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -S(O)₂R¹⁰ и -C₁-C₆-алкила, где указанный C₁-C₆-алкил в составе R⁹ необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из -CN, -R¹¹, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹ и -NR¹¹R¹²;

каждый R¹⁰ независимо выбирают из фенила, C₃-C₈-циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила,

содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, тетразолила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем указанный фенил и гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном, $-R^8$, $-OR^8$ или $-CO_2R^8$;

R^{11} выбирают из H, C_1 - C_6 -алкила, фенила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, C_3 - C_8 -циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

R^{12} обозначает H или C_1 - C_6 -алкил;

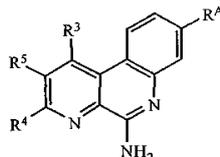
цикл A обозначает фенил, необязательно замещен 1 группой R^A , выбранной из $-R^8$, $-CO_2R^8$, $-(CH_2)_nCO_2R^8$ и $-C(O)R^8$;

n независимо в каждом случае равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый m независимо выбирают из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 и

t равно 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение по п.1 формулы (XI)

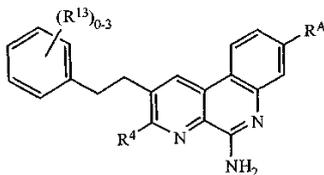


формула (XI)

3. Соединение по п.2, где R^7 выбирают из фенила, нафтила и 5-9-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный фенил, нафтил и гетероарил в составе R^7 , каждый необязательно, замещен 1-3 группами R^{13} , а каждая группа R^{13} независимо выбрана из галогена, $-CN$, $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-LC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LOC(O)OR^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-LNR^9C(O)R^8$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$ и $-LP(O)(OR^8)_2$.

4. Соединение по п.3, где R^7 выбирают из фенила и 5-9-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный фенил и гетероарил, каждый необязательно, замещен 1-3 группами R^{13} , а каждая группа R^{13} независимо выбрана из галогена, $-LR^8$, $-LOR^8$ и $-LP(O)(OR^8)_2$.

5. Соединение по п.2 формулы (XVI)



формула (XVI)

6. Соединение по п.5, где каждый R^{13} независимо выбирают из $-LR^{10}$, $-LOR^{10}$, $-LR^8$, $-LOR^8$, $-LC(O)R^8$, $-LC(O)OR^8$, $-LOC(O)OR^8$, $-LN(R^9)_2$, $-LNR^9R^{10}$, $-LC(O)N(R^9)_2$, $-LS(O)_2R^8$, $-OLS(O)_2N(R^9)_2$ и $-LP(O)(OR^8)_2$.

7. Соединение по п.6, где R^{10} обозначает фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем указанный фенил необязательно замещен галогеном, $-R^8$ или $-OR^8$.

8. Соединение по п.7, где R^{10} обозначает фенил, замещенный $-R^8$ или $-OR^8$.

9. Соединение по п.5, где

каждый R^A независимо выбирают из $-R^8$ и $-(CH_2)_nCO_2R^8$;

каждый R^{13} независимо выбирают из $-LR^8$, $-LOR^8$ и $-LP(O)(OR^8)_2$ и

L обозначает химическую связь или $-(O(CH_2)_m)_t$.

10. Соединение по п.9, где R^8 выбирают из H и C_1 - C_6 -алкила.

11. Соединение по п.1, которое выбирают из следующих соединений:

2-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-пропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-этилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-(3-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

8-метил-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-(2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-(3-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-(4-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

8-метил-2-(2-(нафталин-1-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

8-метил-2-(2-(нафталин-2-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойная кислота,

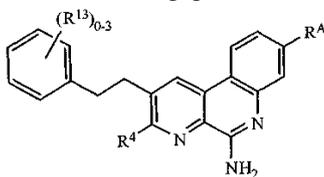
3-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойная кислота,
 2-(3-хлорфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-хлорфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (3-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)метанол,
 2-(4-хлорфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-бутилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-бутилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-пропилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(трифторметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2,5-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-пропилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(2,4,5-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2,5-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-изопропилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-гептилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-изобутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-((2-метоксизтокси)метокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(2-феноксизтокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(4-фенилбутоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(аллилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(3-фенилпропокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(гептан-4-илокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(4-метилпент-3-енилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-циклогексилэтокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-изопропоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(3,3-диметилбутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)-2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 N-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетамид,
 N-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетамид,
 N-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)-4-метилбензолсульфонамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензонитрил,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-аминоэтил)-3-метилбензамид,
 8-метил-2-(2-метил-4-(1H-тетразол-5-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 метиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)-4-метилпентановой кислоты,
 метиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)уксусной кислоты,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)-4-метилпентановая кислота,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамидо)уксусная кислота,
 6-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)гексан-1-ол,
 7-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)гептановая кислота,
 11-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ундекан-1-ол,
 этиловый эфир 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)уксусной кислоты,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)уксусная кислота,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)пропановая кислота,
 6-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)гексановая кислота,
 8-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(гексилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-фенетоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(пентилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(4-метилпентилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-фторфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3-фторфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-фторфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(тиофен-3-ил)этил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)метанол,
 2-(3,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,4-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,5-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,

2-(2-(бензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(2-нитроэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(аминометил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 N²,8-диметилбензо[f][1,7]нафтиридин-2,5-диамина,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-фенилэтанол,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-(4-метоксифенил)этанол,
 2-(бифенил-2-ил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(2,6-диметилпиридин-3-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(5-метоксипиридин-2-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановая кислота,
 6-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)пиридин-3-ол,
 8-метил-2-(4-(трифторметокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (E)-3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)акриловая кислота,
 (E)-этиловый эфир 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловой кислоты,
 (E)-8-(2-циклопропилвинил)-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 (5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 3-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенол,
 2-(2-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-этилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-этилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(пиперидин-1-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-трет-бутилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(пиперидин-1-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-метоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,5-диметоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(2-(трифторметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензонитрил,
 8-метил-2-(4-(1-морфолиноэтил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-аминофенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(1-(фенетиламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)ацетонитрил,
 2-(4-(пиперидин-1-илметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 1-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензил)пиперидин-4-ол,
 2-(4-(аминометил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(этиламино)метил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-аминопропан-2-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 1-(1-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-карбоновая кислота,
 8-метил-2-(4-(1-(фениламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-этил-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)метанол,
 8-метил-2-пропилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(1H-индол-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-этоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-феноксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2,4-диметилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенол,
 2-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этанол,
 8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2,5-диамина,
 1-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)пропан-2-ол,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетонитрил,
 N-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)ацетамид,
 2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)-1-(2,4-диметилфенил)этанол,
 2-(2-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)бутан-1-ол,

метилловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропановой кислоты,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропан-1-ол,
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)-2-метилбутан-2-ол,
 2-(4-(аминометил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (E)-этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)акриловой кислоты,
 этиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропановой кислоты,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензил)пропан-1,3-диол,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропановая кислота,
 5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-карбальдегид,
 этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензойной кислоты,
 8-метил-2-(4-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)пропан-2-ол,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)метанол,
 этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойная кислота,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)метанол,
 8-метил-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол,
 8-метил-2-(4-пропоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (E)-3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)акриловая кислота,
 этиловый эфир 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановой кислоты,
 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановая кислота,
 3-(5-амино-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропан-1-ол,
 8-(метоксиметил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 8-фенетилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(4-бромфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-пентилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-(2-циклопропилэтил)-2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 (5-амино-2-(4-пропоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 (2-(2-(1H-индол-5-ил)этил)-5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 метилловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,3-диметилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диметилбензамид,
 2-(4-метоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-метокси-2-метилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N,N,3-триметилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-гидроксиэтил)-3-метилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3-метилбензамид,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(пирролидин-1-ил)метанол,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диэтиламино)этил)-3-метилбензамид,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(4-этилпиперазин-1-ил)метанол,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)-(пиперазин-1-ил)метанол,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензамид,
 4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N,3-диметилбензамид,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилбензамид,

2-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол,
 2-(4-бутоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(бифенил-4-ил)этил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-((1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(2-метилаллилокси)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(изопентилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир пропилаугольной кислоты,
 этиловый эфир 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксипентановой кислоты,
 2-(4-(циклопентилокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(циклобутилметокси)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 8-метил-2-(4-(2-морфолиноэтоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксид)-1-фенилэтанол,
 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксипентановая кислота,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксид)этанол,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксид)-N,N-диметилацетамид,
 8-метил-2-(2-метил-4-(2-морфолиноэтоксифенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксид)этоксид)этанол,
 диэтиловый эфир 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксид)пропилфосфоновой кислоты,
 3-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксид)пропилфосфовая кислота,
 2-(4-бутоксид)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксид)этанол,
 2-(2-(4-(2-(5-аминобензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксид)этоксид)этанол,
 этиловый эфир 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксид)пентановой кислоты,
 5-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксид)пентановая кислота,
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксид)этанол,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир этилугольной кислоты,
 метиловый эфир 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксид)масляной кислоты,
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)феноксид)масляная кислота,
 4-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксид)масляная кислота,
 2-(4-(изопентилокси)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фениловый эфир гексилугольной кислоты,
 2-(2,4,6-триметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (5-амино-2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 диэтиловый эфир 3-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксид)этоксид)пропилфосфоновой кислоты,
 диэтиловый эфир 3-(2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфеноксид)этоксид)этоксид)пропилфосфоновой кислоты,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфениловый эфир диметилсульфаминовой кислоты,
 (5-амино-2-(4-(диметиламино)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)метанол,
 2-(4-(диметиламино)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенол,
 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанол,
 2-(4-(диметиламино)метил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(1-(диметиламино)этил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этаноноксид,
 8-метил-2-(4-(метиламино)метил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 (4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)бензиламино)этанол,
 8-метил-2-(4-(пирролидин-1-илметил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(3,4-диметоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)этанол,
 1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этанол,
 8-метил-2-(4-(оксазол-5-ил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 3-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропаннитрил,
 (2R)-2-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропан-1-ол,

- 8-метил-2-(4-(1-(пиперазин-1-ил)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 ((2S)-1-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-2-ил)метанол,
 N¹-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N²,N²-диметилэтан-1,2-диамин,
 3-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)пропановая кислота,
 8-метил-2-(4-(1-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 N²-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N¹,N¹-диметилпропан-1,2-диамин,
 8-метил-2-(4-(1-(2-(пиридин-4-ил)этиламино)этил)фенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 N¹-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)-N²,N²-диэтилэтан-1,2-диамин,
 2-(4-(диметиламино)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 1-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-карбоновая кислота,
 4-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этиламино)фенол,
 1-(1-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)фенил)этил)пирролидин-3-ол и
 2-(4-(2-аминопропан-2-ил)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.
 12. Соединение формулы (XVI) по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль



формула (XVI)

- где R⁴ обозначает H;
 R^A обозначает H или -CH₃;
 каждый R¹³ независимо выбирают из H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, F, Cl, Br, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -(O(CH₂)₂)_{2,4}OH, -O(CH₂)_{2,4}OH, -O(CH₂)_{2,4}(PO₃H₂), -O(CH₂)_{2,4}-COOH, -O(CH₂)_{2,4}-CH(CH₃)₂, C₂-C₆-алкила, замещенного 1-3 заместителями, выбранными из -OH, -CH₃, циклопропила, -O(CH₂)_{2,4}-COOH, -O(CH₂)_{2,4}(PO₃H₂), -COOH, COOCH₃ и -COOCH₂CH₃.
13. Соединение по п.12, содержащее от 1 до 3 групп R¹³.
14. Соединение по п.12, содержащее две группы R¹³, выбранные из группы, включающей -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, F, Cl, Br, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -(O(CH₂)₂)_{2,4}OH, -O(CH₂)_{2,4}OH, -O(CH₂)_{2,4}(PO₃H₂), -O(CH₂)_{2,4}-COOH, -O(CH₂)_{2,4}-CH(CH₃)₂, C₂-C₆-алкила, замещенного 1-3 заместителями, выбранными из -OH, -CH₃, циклопропила, -O(CH₂)_{2,4}-COOH, -O(CH₂)_{2,4}(PO₃H₂), -COOH, -COOCH₃ и -COOCH₂CH₃.
15. Соединение по п.12, выбранное из следующих соединений:
 2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенил)пропан-2-ол,
 2-(4-метокси-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2,4-диметилфенетил)бензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 этиловый эфир 4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилбензойной кислоты,
 2-(4-(диметиламино)фенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(4-(изопентилоксо)-2-метилфенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин,
 2-(2-(4-(2-(5-амино-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-2-ил)этил)-3-метилфенокси)этоксид)этанол и
 2-(4-метоксифенетил)-8-метилбензо[f][1,7]нафтиридин-5-амин.
16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-15 и фармацевтически приемлемый носитель.
17. Применение соединения по любому из пп.1-15 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью TLR7, где соединение представляет собой агонист TLR7 и заболевание или состояние представляет собой инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, дерматологическое заболевание или аутоиммунное заболевание.
18. Применение по п.17, где заболеванием или состоянием является астма, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), респираторный дистресс-синдром у взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, старческий кератоз, базально-клеточный рак, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, рак, рак молочной железы, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или волчанка.

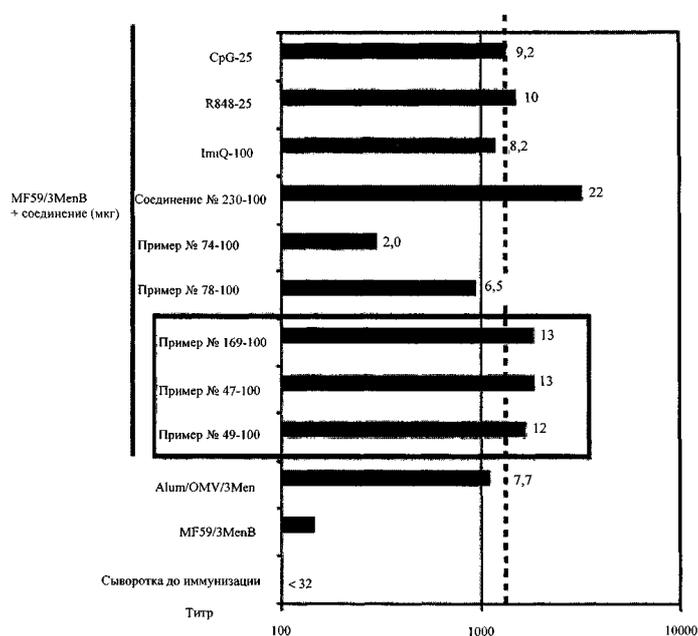
19. Применение соединения по любому из пп.1-15 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения клеточно-пролиферативных состояний, причем клеточно-пролиферативным состоянием является лимфома, остеосаркома, меланома или опухоль молочной железы, почки, предстательной железы, колоректальная опухоль, опухоль щитовидной железы, яичников, поджелудочной железы, нейронная опухоль, опухоль легких или желудочно-кишечного тракта.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-15, антиген и фармацевтически приемлемый носитель, причем фармацевтическая композиция является иммуногенной композицией, а соединение является иммуномодулятором.

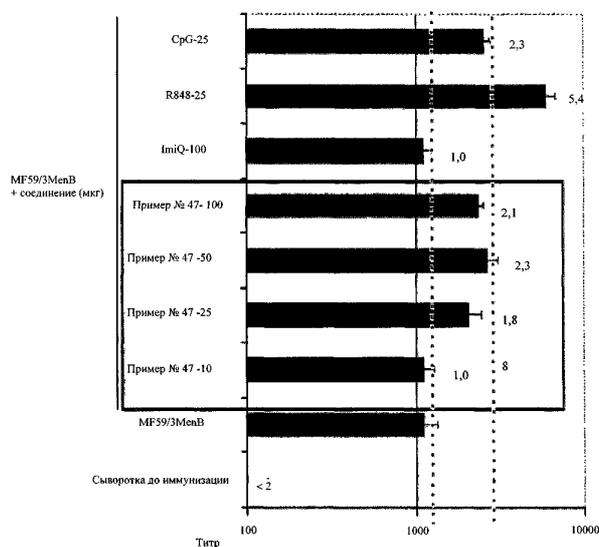
21. Фармацевтическая композиция по п.20, которая дополнительно содержит дополнительный иммунорегулятор.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, где дополнительным иммунорегулятором является адъювант, выбранный из содержащей минералы композиции, масляной эмульсии, состава на основе сапонины, вирус-липосомной вакцины, вирусоподобных частиц, бактериального производного, микробного производного, иммуномодулятора человека, биоадгезива, мукоадгезива, микрочастицы, липосомы, состава на основе сложного и простого эфиров полиоксиэтилена, полифосфазена, мурамил-пептида или соединений имидазохинолона.

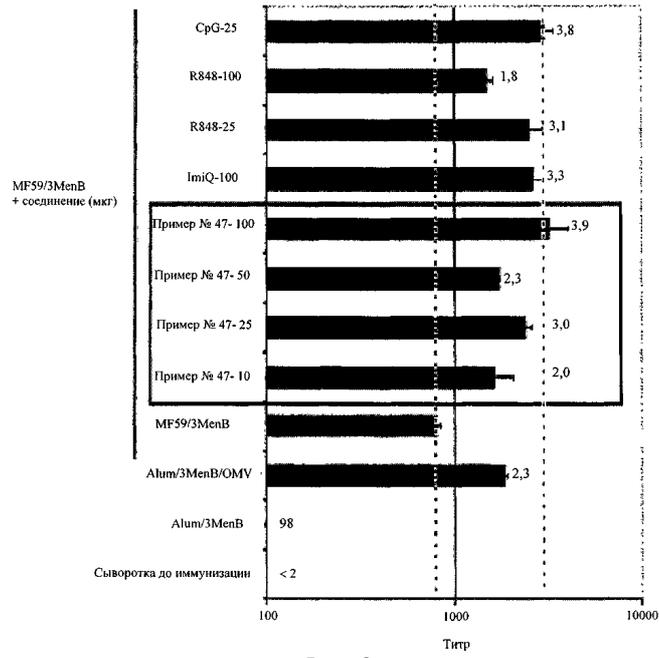
23. Фармацевтическая композиция по п.22, где адъювантом является масляная эмульсия.



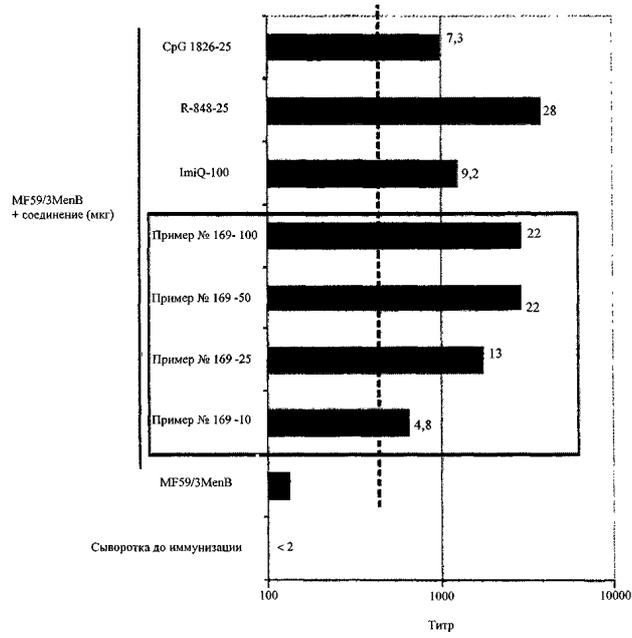
Фиг. 1



Фиг. 2

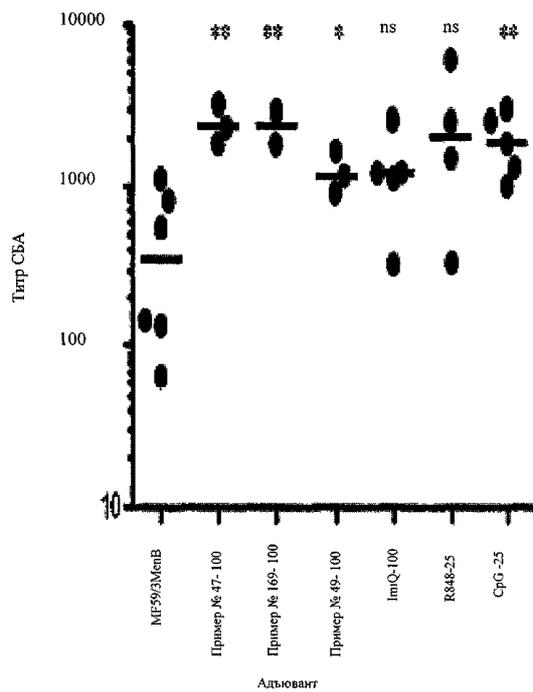


Фиг. 3



Фиг. 4

Суммарные данные (6 экспериментов) СБА МепВ



Фиг. 5

