

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490411 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.17

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.09

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 6-АЗА-ХИНОЛИНА И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/242,845; 63/351,158

(32) 2021.09.10; 2022.06.10

(33) US

(86) PCT/US2022/076164

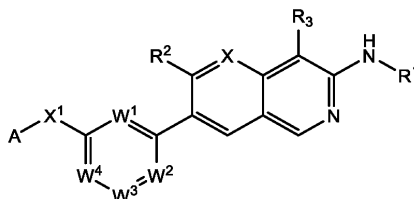
(87) WO 2023/039505 2023.03.16

(71) Заявитель:
БЛЭК ДАЙМОНД ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Нг Пуи Йи, Джеветт Иван, Падилла
Фернандо (US)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (0):



и их фармацевтически приемлемым солям и стереоизомерам. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений, композициям, содержащим указанные соединения, и способам применения указанных соединений, например, в лечении рака.

A1

202490411

202490411

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ 6-АЗА-ХИНОЛИНА И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ПРИМЕНЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество по заявкам на патент США № 63/351158, поданной 10 июня 2022 г., и № 63/242845, поданной 10 сентября 2021 г., полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

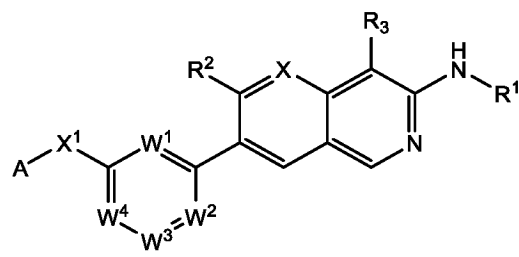
[0002] Перечень последовательностей в формате XML, связанный с данной заявкой, предоставлен в электронном виде в формате XML и таким образом включен посредством ссылки в описание. Название XML-файла, содержащего перечень последовательностей в формате XML, - «ASET-019_001WO_SeqList.xml». XML-файл размером 2666 байт создан 8 сентября 2022 года и подается в электронном виде через Патентный центр ВПТЗ США.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Известно, что конкретные мутации в гене человека *BRAF*, который кодирует белок В-Raf, стимулируют онкогенную активность при различных видах рака. Целевую инактивацию мутантных белков В-Raf путем введения ингибиторов протеинкиназы используют для лечения ряда различных видов рака у пациентов. Тем не менее, есть подгруппы пациентов, получающих лечение такого типа, которые либо не реагируют на лечение, либо в конечном итоге имеют рецидив заболевания, либо испытывают вторичные поражения/восстановление пути. Более конкретно, многие из существующих ингибиторов киназы, нацеленных на В-Raf, либо демонстрируют низкую специфичность к В-Raf, что приводит к нежелательным нецелевым эффектам, либо нацелены только на конкретное подмножество мутаций *BRAF*/В-Raf. Таким образом, в данной области техники существует давняя потребность в новых видах терапии, которые нацелены на конкретные онкогенные формы В-Raf, продуцируемые вследствие мутаций или изменений гена *BRAF*. Согласно настоящему изобретению предложены композиции и способы профилактики или лечения рака у пациентов с онкогенными мутациями в гене *BRAF* и белке В-Raf.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0004] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение Формулы (0):



(0)

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CR^X или N;

R^X представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси необязательно замещен одним или более галогенами, циано, оксо или OH;

W^1 представляет собой N или CR^{W1} ;

R^{W1} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^2 представляет собой N или CR^{W2} ;

R^{W2} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W^3 представляет собой N или CR^{W3} ;

R^{W3} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^4 представляет собой N или CR^{W4} ;

R^{W4} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или $S(C_1$ - C_6 алкил);

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH_2 , $NHC(=O)O(C_1$ - C_6 алкил), $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси;

R^3 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси; или

R^1 и R^3 совместно с промежуточными атомами образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо;

X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NR^{X1})-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1}-*$, $-S(=O)_2NR^{X1}-*$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к А;

R^{X1} независимо представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

А представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6\text{алкил})-(C_3-C_{12}\text{циклоалкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6\text{ алкил})-(C_6-C_{10}\text{ арил})$ или $-(C_1-C_6\text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6\text{ алкил})-(C_3-C_{12}\text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6\text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6\text{ алкил})-(C_6-C_{10}\text{ арил})$ или $-(C_1-C_6\text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

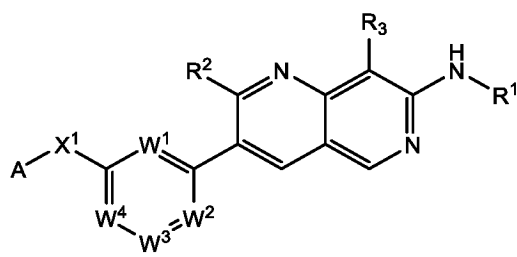
каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где R^{A3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[0005] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение Формулы (I'):



(I')

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W^1 представляет собой N или CR^{W1} ;

R^{W1} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

W^2 представляет собой N или CR^{W2} ;

R^{W2} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W^3 представляет собой N или CR^{W3} ;

R^{W3} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

W^4 представляет собой N или CR^{W4} ;

R^{W4} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или $S(C_1-C_6$ алкил);

R^1 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH_2 , $NHC(=O)O(C_1-C_6$ алкил), $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси;

R^3 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси; или

R^1 и R^3 совместно с промежуточными атомами образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо;

X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NR^{X1})-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1}-*$, $-S(=O)_2NR^{X1}-*$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к А;

R^{X1} независимо представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

А представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

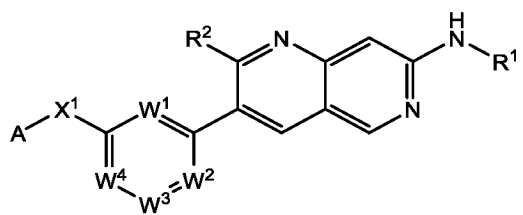
каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где R^{A3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[0006] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение Формулы (I):



(I)

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W^1 представляет собой N или CR^{W1} ;

R^{W1} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^2 представляет собой N или CR^{W2} ;

R^{W2} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил,

где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W^3 представляет собой N или CR^{W3} ;

R^{W3} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^4 представляет собой N или CR^{W4} ;

R^{W4} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или $S(C_1$ - C_6 алкил);

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH_2 , $NHC(=O)O(C_1$ - C_6 алкил), $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой H, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси;

X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NH)-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1-*}$, $-S(=O)_2NR^{X1-*}$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к A;

R^{X1} представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил обязательно замещен одним или более R^{X1a} ,

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил обязательно замещен одним или более галогеном;

A представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ обязательно замещен одним или более R^A ;

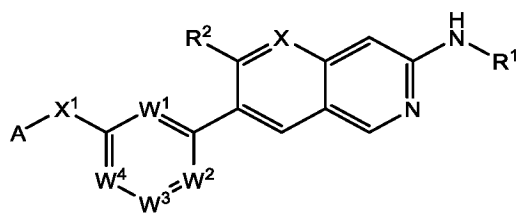
каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил обязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил обязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где R^{A3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[0007] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение Формулы (II')



(II')

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CR^X или N;

R^X представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или C₁-C₆ алкокси, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или C₁-C₆ алкокси необязательно замещен одним или более галогенами, циано, оксо или OH;

W¹ представляет собой N или CR^{W1};

R^{W1} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

W² представляет собой N или CR^{W2};

R^{W2} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W³ представляет собой N или CR^{W3};

R^{W3} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

W⁴ представляет собой N или CR^{W4};

R^{W4} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или S(C₁-C₆ алкил);

R¹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a};

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH₂, NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил), N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил;

R² представляет собой H, циано, оксо, OH, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или C₁-C₆ алкокси;

X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NH)-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1-*}$, $-S(=O)_2NR^{X1-*}$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к А;

R^{X1} представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

А представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где R^{A3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[0008] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено изотопное производное соединения, описанного в настоящем документе.

[0009] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ получения соединения, описанного в настоящем документе.

[0010] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

[0011] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе.

[0012] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение, описанное в настоящем документе, для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0013] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено применение соединения, описанного в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0014] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно имеют в виду специалисты в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В описании формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не указывает иное. Несмотря на то, что способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы при практическом применении или тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки. Приведенные в настоящем документе ссылки не считаются предшествующим уровнем техники заявленного изобретения. В случае противоречия настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения. В случае противоречия между химическими структурами и названиями соединений, раскрытых в настоящем документе, химические структуры будут иметь преимущественную силу.

[0015] Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из нижеследующего подробного описания и формулы изобретения.

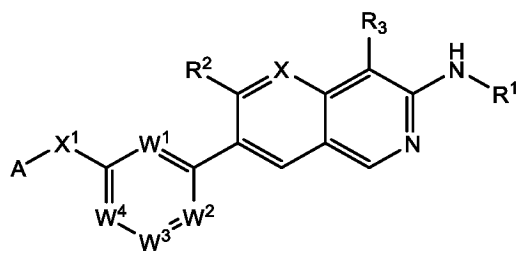
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0016] Настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтически приемлемым солям и стереоизомерам, применимым в лечении видов рака,

ассоциированных с онкогенной активностью B-Raf, включая способы получения соединений, композиции, содержащие указанные соединения, и способы применения указанных соединений (например, в лечении рака).

Соединения согласно настоящему изобретению

[0017] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение Формулы (0):



(0)

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CR^X или N;

R^X представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси необязательно замещен одним или более галогенами, циано, оксо или OH;

W^1 представляет собой N или CR^{W1} ;

R^{W1} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^2 представляет собой N или CR^{W2} ;

R^{W2} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W^3 представляет собой N или CR^{W3} ;

R^{W3} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^4 представляет собой N или CR^{W4} ;

R^{W4} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или $S(C_1$ - C_6 алкил);

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, ОН, NH_2 , $NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой Н, галоген, циано, оксо, ОН, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси;

R^3 представляет собой Н, галоген, циано, оксо, ОН, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси; или

R^1 и R^3 совместно с промежуточными атомами образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо;

X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NR^{X1})-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1}-*$, $-S(=O)_2NR^{X1}-*$, или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к А;

R^{X1} независимо представляет собой Н, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

А представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

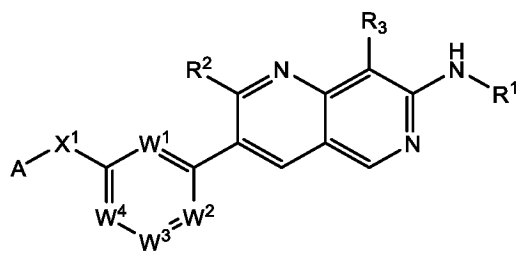
каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, ОН, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где R^{A3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[0018] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение Формулы (I'):



(I')

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W^1 представляет собой N или CR^{W1} ;

R^{W1} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

W^2 представляет собой N или CR^{W2} ;

R^{W2} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W^3 представляет собой N или CR^{W3} ;

R^{W3} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

W^4 представляет собой N или CR^{W4} ;

R^{W4} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или $S(C_1-C_6$ алкил);

R^1 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH_2 , $NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси;

R^3 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси; или

R^1 и R^3 совместно с промежуточными атомами образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо;

X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NR^{X1})-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1}-*$, $-S(=O)_2NR^{X1}-*$, или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к A;

R^{X1} независимо представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

A представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

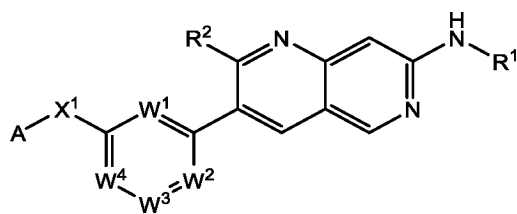
каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH , OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH , NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где R^{A3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[0019] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение Формулы (I):



(I)

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W^1 представляет собой N или CR^{W1} ;

R^{W1} представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

W^2 представляет собой N или CR^{W2} ;

R^{W2} представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W^3 представляет собой N или CR^{W3} ;

R^{W3} представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

W^4 представляет собой N или CR^{W4} ;

R^{W4} представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или $S(C_1-C_6$ алкил);

R^1 представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH_2 , $NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой H, циано, оксо, OH, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси;

X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NH)-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1-*}$, $-S(=O)_2NR^{X1-*}$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к A;

R^{X1} представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

A представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

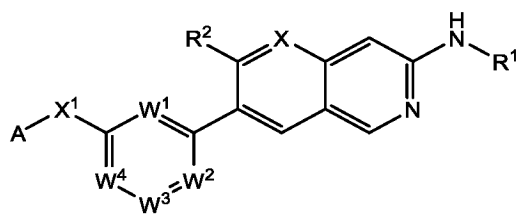
каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный

гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2}; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH₂, N(R^{A3})₂, C(=O)R^{A3}, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил,

где R^{A3} представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил.

[0020] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение Формулы (II'):



(II')

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CR^X или N;

R^X представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или C₁-C₆ алкокси, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или C₁-C₆ алкокси необязательно замещен одним или более галогенами, циано, оксо или OH;

W¹ представляет собой N или CR^{W1};

R^{W1} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

W² представляет собой N или CR^{W2};

R^{W2} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W³ представляет собой N или CR^{W3};

R^{W3} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

W⁴ представляет собой N или CR^{W4};

R^{W4} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или S(C₁-C₆ алкил);

R¹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a};

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH_2 , $NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой H, циано, оксо, OH, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси;

X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NH)-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1-*}$, $-S(=O)_2NR^{X1-*}$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к A;

R^{X1} представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

A представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

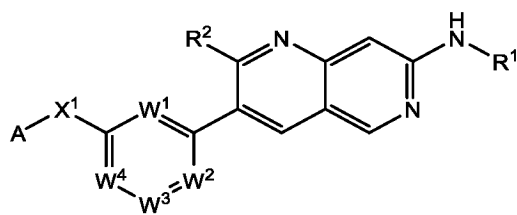
каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный

гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2}; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH₂, N(R^{A3})₂, C(=O)R^{A3}, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил,

где R^{A3} представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил.

[0021] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение Формулы (I):



(I)

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W¹ представляет собой CR^{W1};

R^{W1} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил;

W² представляет собой N или CR^{W2};

R^{W2} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил;

W³ представляет собой N или CR^{W3};

R^{W3} представляет собой H или галоген;

W⁴ представляет собой N или CR^{W4};

R^{W4} представляет собой H или галоген;

R¹ представляет собой H или C₁-C₆ алкил, где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или более R^{1a},

каждый R^{1a} представляет собой циано;

R² представляет собой H или циано;

X¹ представляет собой -NR^{X1}-, -C(=O)NR^{X1}-, -NR^{X1}C(=O)-* или -NR^{X1}C(=NH)-*,

где * обозначает присоединение к A;

R^{X1} представляет собой H;

A представляет собой C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, -(C₁-C₆ алкил)-(3-8-членный гетероциклоалкил) или -(C₁-C₆ алкил)-(5-10-членный гетероарил), где C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, -(C₁-C₆ алкил)-(3-8-членный гетероциклоалкил) или -(C₁-C₆ алкил)-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^A;

каждый R^A независимо представляет собой галоген, OH , OR^{A1} , NHR^{A1} , $\text{N}(\text{R}^{A1})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH , OR^{A2} , NH_2 или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, OH или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

[0022] Следует понимать, что для соединения согласно настоящему изобретению каждая из переменных X , R^X , W^1 , $\text{R}^{\text{W}1}$, W^2 , $\text{R}^{\text{W}2}$, W^3 , $\text{R}^{\text{W}3}$, W^4 , $\text{R}^{\text{W}4}$, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , X^1 , $\text{R}^{\text{X}1}$, $\text{R}^{\text{X}1a}$, A , R^A , R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} может быть, где это применимо, выбрана из групп, описанных в настоящем документе, и любая группа, описанная в настоящем документе, для любой из переменных X , R^X , W^1 , $\text{R}^{\text{W}1}$, W^2 , $\text{R}^{\text{W}2}$, W^3 , $\text{R}^{\text{W}3}$, W^4 , $\text{R}^{\text{W}4}$, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , X^1 , $\text{R}^{\text{X}1}$, $\text{R}^{\text{X}1a}$, A , R^A , R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} может быть объединена, где это применимо, с любой группой, описанной в настоящем документе, для одной или более из оставшихся переменных X , R^X , W^1 , $\text{R}^{\text{W}1}$, W^2 , $\text{R}^{\text{W}2}$, W^3 , $\text{R}^{\text{W}3}$, W^4 , $\text{R}^{\text{W}4}$, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , X^1 , $\text{R}^{\text{X}1}$, $\text{R}^{\text{X}1a}$, A , R^A , R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} .

Переменные X, R^X

[0023] В некоторых вариантах реализации X представляет собой CR^X или N .

[0024] В некоторых вариантах реализации X представляет собой N .

[0025] В некоторых вариантах реализации X представляет собой CR^X . В некоторых вариантах реализации X представляет собой CH . В некоторых вариантах реализации X представляет собой $\text{C}(\text{CN})$. В некоторых вариантах реализации X представляет собой CF .

[0026] В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой H , галоген, циано, оксо, OH , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси необязательно замещен одним или более галогеном, циано, оксо или OH .

[0027] В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой H , галоген, циано, оксо или OH .

[0028] В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой H .

[0029] В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой бром. В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой йод.

[0030] В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой циано.

[0031] В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил

или C₁-C₆ алкокси необязательно замещен одним или более галогеном, циано, оксо или ОН. [0032] В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенный одним или более ОН. В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой C₁ алкокси, необязательно замещенный одним или более ОН. В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой C₂ алкокси, необязательно замещенный одним или более ОН. В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой C₃ алкокси, необязательно замещенный одним или более ОН. В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой C₄ алкокси, необязательно замещенный одним или более ОН. В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой C₅ алкокси, необязательно замещенный одним или более ОН. В некоторых вариантах реализации R^X представляет собой C₆ алкокси, необязательно замещенный одним или более ОН.

Переменные W¹, R^{W1}, W², R^{W2}, W³, R^{W3}, W⁴, R^{W4}

- [0033] В некоторых вариантах реализации W¹ представляет собой N или CR^{W1}.
- [0034] В некоторых вариантах реализации W¹ представляет собой N.
- [0035] В некоторых вариантах реализации W¹ представляет собой CR^{W1}. В некоторых вариантах реализации W¹ представляет собой СН.
- [0036] В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой Н, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил.
- [0037] В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой Н или галоген.
- [0038] В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой Н.
- [0039] В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой бром. В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой йод.
- [0040] В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил.
- [0041] В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой C₁ алкил. В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой C₂ алкил. В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой C₃ алкил. В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой C₄ алкил. В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой C₅ алкил. В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой C₆ алкил.
- [0042] В некоторых вариантах реализации R^{W1} представляет собой СН₃.
- [0043] В некоторых вариантах реализации W² представляет собой N или CR^{W2}.

- [0044] В некоторых вариантах реализации W^2 представляет собой N.
- [0045] В некоторых вариантах реализации W^2 представляет собой CR^{W2} . В некоторых вариантах реализации W^2 представляет собой CH.
- [0046] В некоторых вариантах реализации W^2 представляет собой $C(CH_3)$.
- [0047] В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном.
- [0048] В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой H или галоген.
- [0049] В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой H.
- [0050] В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой бром. В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой йод.
- [0051] В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном.
- [0052] В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.
- [0053] В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой C_1 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой C_2 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой C_3 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой C_4 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой C_5 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой C_6 алкил.
- [0054] В некоторых вариантах реализации R^{W2} представляет собой CH_3 .
- [0055] В некоторых вариантах реализации W^3 представляет собой N или CR^{W3} .
- [0056] В некоторых вариантах реализации W^3 представляет собой N.
- [0057] В некоторых вариантах реализации W^3 представляет собой CR^{W3} . В некоторых вариантах реализации W^3 представляет собой CH.
- [0058] В некоторых вариантах реализации R^{W3} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.
- [0059] В некоторых вариантах реализации R^{W3} представляет собой H или галоген.
- [0060] В некоторых вариантах реализации R^{W3} представляет собой H.
- [0061] В некоторых вариантах реализации R^{W3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^{W3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации

собой $C(CH_3)$, W^3 представляет собой CH и W^4 представляет собой CH .

[0076] В некоторых вариантах реализации W^1 представляет собой CR^{W1} , W^2 представляет собой CR^{W2} , W^3 представляет собой N и W^4 представляет собой CR^{W4} .

[0077] В некоторых вариантах реализации W^1 представляет собой CH , W^2 представляет собой $C(CH_3)$, W^3 представляет собой N и W^4 представляет собой CH .

[0078] В некоторых вариантах реализации W^1 представляет собой CR^{W1} , W^2 представляет собой N , W^3 представляет собой N и W^4 представляет собой CR^{W4} .

[0079] В некоторых вариантах реализации W^1 представляет собой CR^{W1} , W^2 представляет собой CR^{W2} , W^3 представляет собой N и W^4 представляет собой N .

Переменные R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3

[0080] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a} .

[0081] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой H .

[0082] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1a} .

[0083] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_1 алкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_2 алкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_3 алкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_4 алкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_5 алкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_6 алкил.

[0084] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой CH_3 .

[0085] В некоторых вариантах реализации W представляет собой CH_2CH_3 .

[0086] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой галоген, циано, оксо, OH , NH_2 , $NHC(=O)O(C_1-C_6$ алкил), $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил.

[0087] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой галоген, циано, оксо, OH или NH_2 .

[0088] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой циано.

[0089] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой $NHC(=O)O(C_1-C_6$ алкил),

$N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил.

[0090] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой H, циано, оксо, OH, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси.

[0091] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой H, циано, оксо или OH.

[0092] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой H.

[0093] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

[0094] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой OH.

[0095] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси.

[0096] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси.

[0097] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси.

[0098] В некоторых вариантах реализации R^1 и R^3 совместно с промежуточными атомами образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо.

Переменные X^1 , R^{X1} , R^{X1a} , A, R^A , R^{A1} , R^{A2} , R^{A3}

[0099] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NH)-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1-*}$, $-S(=O)_2NR^{X1-*}$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к A.

[0100] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NR^{X1})-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1-*}$, $-S(=O)_2NR^{X1-*}$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к A.

[0101] В некоторых вариантах реализации представляет собой $-NR^{X1-*}$, где * обозначает присоединение к A. В некоторых вариантах реализации представляет собой $-NH-*$, где * обозначает присоединение к A.

[0102] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-C(=O)NR^{X1-*}$ или $-NR^{X1}C(=O)-*$, где * обозначает присоединение к A;

[0103] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-C(=O)NR^{X1-*}$, где * обозначает присоединение к A. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-C(=O)NH-*$, где * обозначает присоединение к A.

[0104] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NR^{X1}C(=O)-*$, где * обозначает присоединение к A. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой

-NHC(=O)-*, где * обозначает присоединение к А.

[0105] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NR^{X1}C(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к А. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к А.

[0106] В некоторых вариантах реализации R^{X1} представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} .

[0107] В некоторых вариантах реализации R^{X1} представляет собой H.

[0108] В некоторых вариантах реализации R^{X1} представляет собой $S(=O)_2R^{X1a}$.

[0109] В некоторых вариантах реализации R^{X1} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} .

[0110] В некоторых вариантах реализации R^{X1} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил.

[0111] В некоторых вариантах реализации R^{X1} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{X1} представляет собой CH_3 .

[0112] В некоторых вариантах реализации R^{X1a} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном.

[0113] В некоторых вариантах реализации R^{X1a} представляет собой галоген.

[0114] В некоторых вариантах реализации R^{X1a} представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более галогеном.

[0115] В некоторых вариантах реализации R^{X1a} представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более галогеном.

[0116] В некоторых вариантах реализации А представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8-членный гетероциклоалкил)$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10-членный гетероарил)$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8-членный гетероциклоалкил)$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-$

(C₆-C₁₀ арил) или -(C₁-C₆ алкил)-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^A.

[0117] В некоторых вариантах реализации А представляет собой C₁-C₆ алкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил, где C₁-C₆ алкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^A.

[0118] В некоторых вариантах реализации А представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил, где C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^A.

[0119] В некоторых вариантах реализации А представляет собой C₃-C₈ циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, где C₃-C₈ циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^A.

[0120] В некоторых вариантах реализации А представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах реализации А представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах реализации А представляет собой пиперидинил.

[0121] В некоторых вариантах реализации А представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^A. В некоторых вариантах реализации А представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или более R^A. В некоторых вариантах реализации А представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0122] В некоторых вариантах реализации А представляет собой C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил, где C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^A.

[0123] В некоторых вариантах реализации А представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0124] В некоторых вариантах реализации А представляет собой C₆-C₁₀ арил. В некоторых вариантах реализации А представляет собой фенил.

[0125] В некоторых вариантах реализации А представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0126] В некоторых вариантах реализации А представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0127] В некоторых вариантах реализации А представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации А представляет собой пиридил. В некоторых вариантах

реализации А представляет собой триазолил. В некоторых вариантах реализации А представляет собой пиразолил. В некоторых вариантах реализации А представляет собой имидазолил. В некоторых вариантах реализации А представляет собой оксазолил. В некоторых вариантах реализации А представляет собой имидазо[1,5-*a*]пиридил. В некоторых вариантах реализации А представляет собой 2,3-дигидрофуро [2,3-*c*]пиридил. В некоторых вариантах реализации А представляет собой 2,3-дигидрофтор[3,2-*b*]пиридил. В некоторых вариантах реализации А представляет собой 3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридил. В некоторых вариантах реализации А представляет собой 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изоксазолил.

[0128] В некоторых вариантах реализации А представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A. В некоторых вариантах реализации А представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним или более R^A. В некоторых вариантах реализации А представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более R^A. В некоторых вариантах реализации А представляет собой имидазолил, необязательно замещенный одним или более R^A. В некоторых вариантах реализации А представляет собой оксазолил, необязательно замещенный одним или более R^A. В некоторых вариантах реализации А представляет собой имидазо[1,5-*a*]пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A. В некоторых вариантах реализации А представляет собой 2,3-дигидрофтор[2,3-*c*]пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A. В некоторых вариантах реализации А представляет собой 2,3-дигидрофтор[3,2-*b*]пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A. В некоторых вариантах реализации А представляет собой 3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A. В некоторых вариантах реализации А представляет собой 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изооксазолил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0129] В некоторых вариантах реализации А представляет собой -(C₁-C₆ алкил)-(C₃-C₈ циклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(3-8-членный гетероциклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(C₆-C₁₀ арил) или -(C₁-C₆ алкил)-(5-10-членный гетероарил), где -(C₁-C₆ алкил)-(C₃-C₈ циклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(3-8-членный гетероциклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(C₆-C₁₀ арил) или -(C₁-C₆ алкил)-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^A.

[0130] В некоторых вариантах реализации А представляет собой -(C₁-C₆ алкил)-(3-8-членный гетероциклоалкил) или -(C₁-C₆ алкил)-(5-10-членный гетероарил), где -(C₁-C₆ алкил)-(3-8-членный гетероциклоалкил) или -(C₁-C₆ алкил)-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^A.

[0131] В некоторых вариантах реализации А представляет собой -(C₁-C₆ алкил)-(3-8-членный гетероциклоалкил), необязательно замещенный одним или более R^A.

[0132] В некоторых вариантах реализации А представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$. В некоторых вариантах реализации А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{тетрагидропиранил})$. В некоторых вариантах реализации А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{пиперидинил})$.

[0133] В некоторых вариантах реализации А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{тетрагидропиранил})$, необязательно замещенный одним или более R^A . В некоторых вариантах реализации А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{пиперидинил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0134] В некоторых вариантах реализации А представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-5-10\text{-членный гетероарил}$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0135] В некоторых вариантах реализации А представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$. В некоторых вариантах реализации А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{триазолил})$. В некоторых вариантах реализации А представляет собой $-(C_2 \text{ алкил})-(\text{триазолил})$.

[0136] В некоторых вариантах реализации А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{триазолил})$, необязательно замещенный одним или более R^A . В некоторых вариантах реализации А представляет собой $-(C_2 \text{ алкил})-(\text{триазолил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0137] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-C(=O)NH-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0138] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=O)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0139] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0140] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-C(=O)NH-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0141] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=O)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0142] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой пиридил, необязательно

замещенный одним или более R^A .

[0143] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-C(=O)NH-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0144] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=O)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0145] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0146] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-C(=O)NH-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0147] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=O)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0148] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0149] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-C(=O)NH-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0150] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=O)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0151] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0152] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-C(=O)NH-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{тетрагидропиранил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0153] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=O)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{тетрагидропиранил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0154] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=NH)-*$, где *

обозначает присоединение к А, а А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{тетрагидропиранил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0155] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-C(=O)NH-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{пиперидинил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0156] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=O)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{пиперидинил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0157] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{пиперидинил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0158] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-C(=O)NH-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{триазолил})$, необязательно замещенный одним или более R^A . В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-C(=O)NH-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой $-(C_2 \text{ алкил})-(\text{триазолил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0159] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=O)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{триазолил})$, необязательно замещенный одним или более R^A . В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=O)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой $-(C_2 \text{ алкил})-(\text{триазолил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0160] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{триазолил})$, необязательно замещенный одним или более R^A . В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-NHC(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой $-(C_2 \text{ алкил})-(\text{триазолил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0161] Каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH , OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} .

[0162] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой галоген, циано, оксо, OH , OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$ или $(=N)R^{A1}$.

[0163] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой галоген. В некоторых

вариантах реализации R^A представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой бром. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой йод.

[0164] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой циано.

[0165] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой ОН.

[0166] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой OR^{A1} . В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой $O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, необязательно замещенный одним или более R^{A2} .

[0167] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой NHR^{A1} .

[0168] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой $N(R^{A1})_2$. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой $N(CH_3)_2$.

[0169] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} .

[0170] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_1 алкил. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_2 алкил. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_3 алкил. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_4 алкил. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_5 алкил. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_6 алкил.

[0171] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} . В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_1 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} . В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_2 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} . В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_3 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} . В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_4 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} . В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_5 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} . В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} .

[0172] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более галоген.

[0173] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_1 алкил, необязательно

вариантах реализации R^A представляет собой C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} . В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_7 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} . В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} .

[0182] Каждый R^{A1} представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} .

[0183] В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$ или $C(=O)R^{A2}$.

[0184] В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой бром. В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой йод.

[0185] В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой циано.

[0186] В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой оксо.

[0187] В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой OH.

[0188] В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой OR^{A2} .

[0189] В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой NH_2 .

[0190] В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} .

[0191] В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_1 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_2 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_3 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_4 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_5 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_6 алкил.

[0192] В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A2} . В некоторых вариантах реализации R^{A1}

представляет собой C_1 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A2} . В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_2 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A2} . В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_3 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A2} . В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_4 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A2} . В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_5 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A2} . В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A2} .

[0193] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_1 - C_6 алкил и R^{A1} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_1 алкил и R^{A1} представляет собой фтор.

[0194] В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_1 - C_6 алкил и R^{A1} представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой C_1 алкил и R^{A1} представляет собой циано.

[0195] В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой галоген, циано, OH, NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил.

[0196] В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH_2 , $N(R^{A3})_2$ или $C(=O)R^{A3}$.

[0197] В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой бром. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой йод.

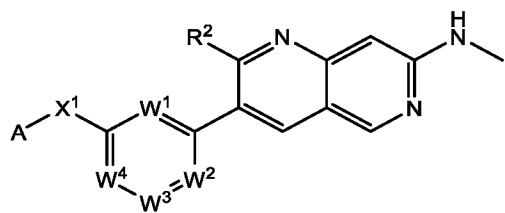
[0198] В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой OH.

[0199] В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил.

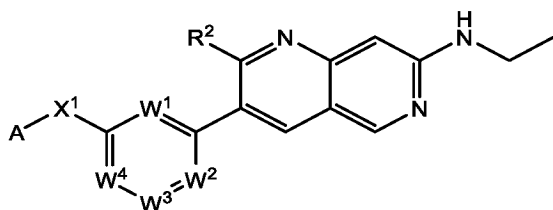
[0200] В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой C_1 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой C_2 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой C_3 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой C_4 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой C_5 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой C_6 алкил.

[0201] В некоторых вариантах реализации R^{A3} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил.

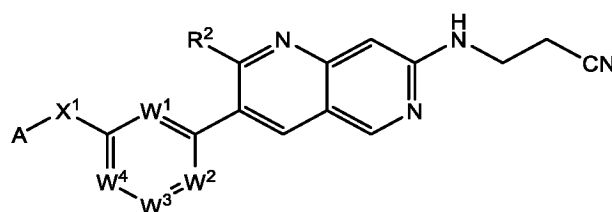
[0202] В некоторых вариантах реализации указанное соединение имеет Формулу (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e) или (I-f):



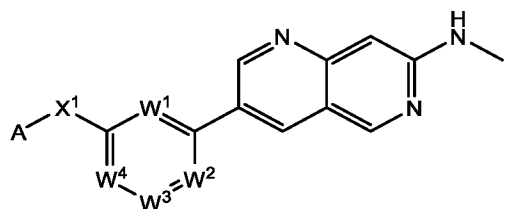
(I-a)



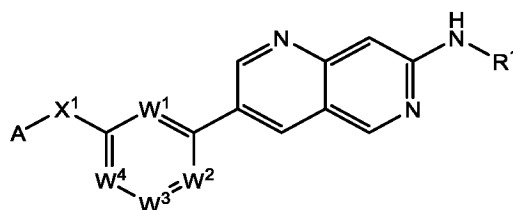
(I-b)



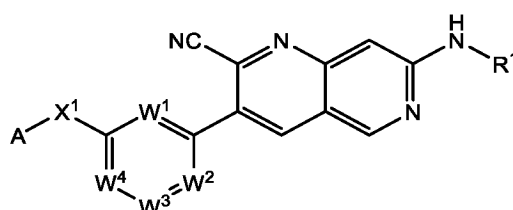
(I-c)



(I-d)



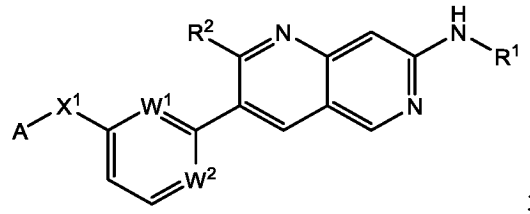
(I-e)



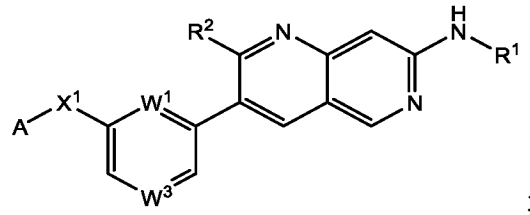
(I-f)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

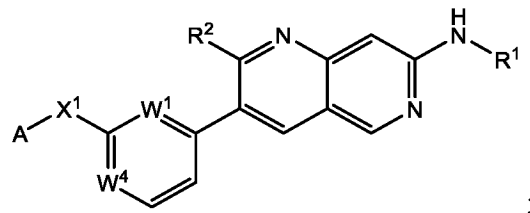
[0203] В некоторых вариантах реализации указанное соединение имеет Формулу (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r), (I-s) или (I-t):



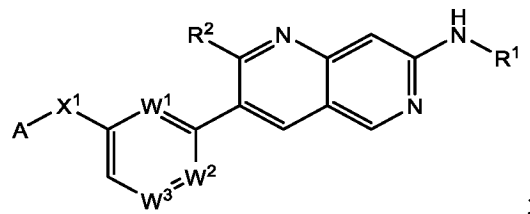
(I-g)



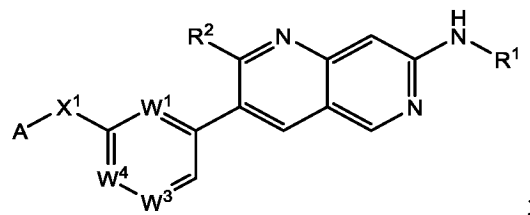
(I-h)



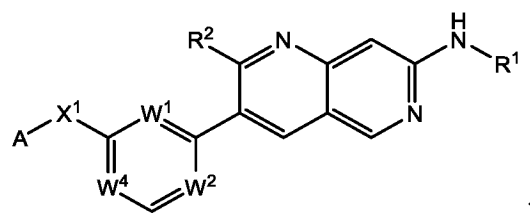
(I-i)



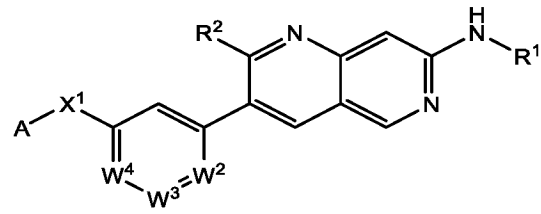
(I-j)



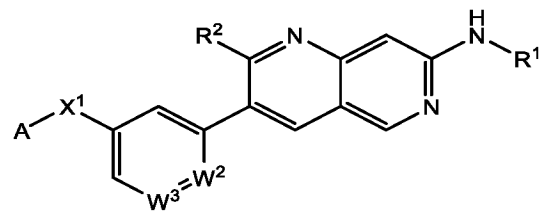
(I-k)



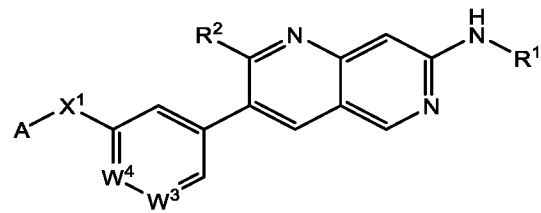
(I-l)



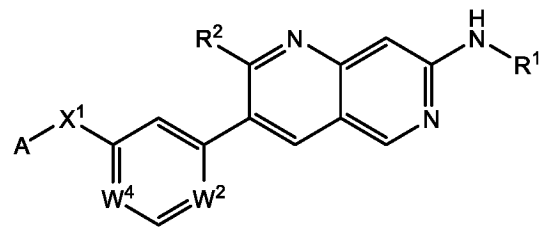
(I-m)



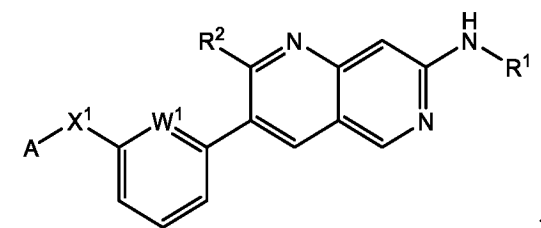
(I-n)



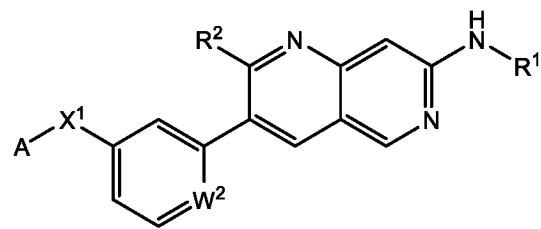
(I-o)



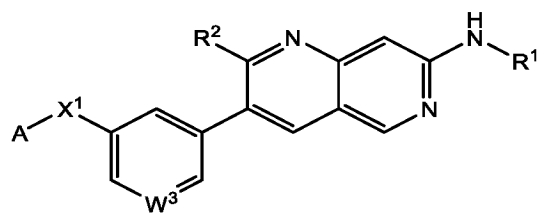
(I-p)



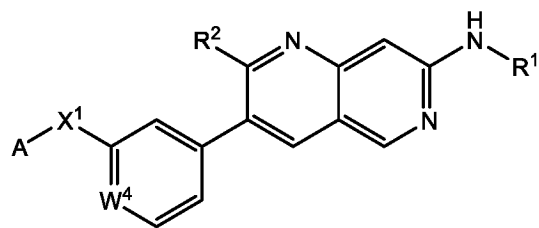
(I-q)



(I-r)



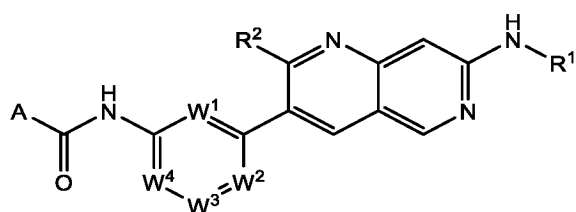
(I-s)



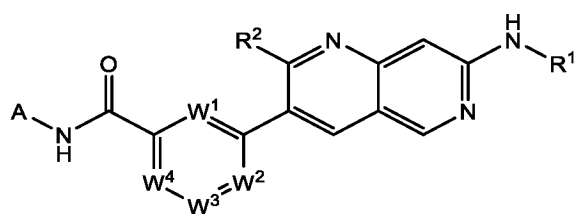
(I-t)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

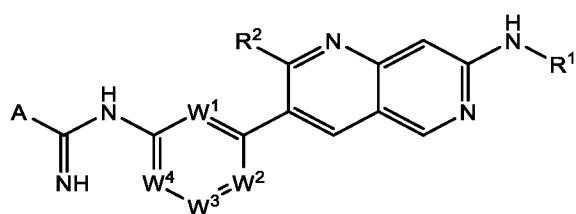
[0204] В некоторых вариантах реализации указанное соединение имеет Формулу (I-u), (I-v), (I-w) или (I-x):



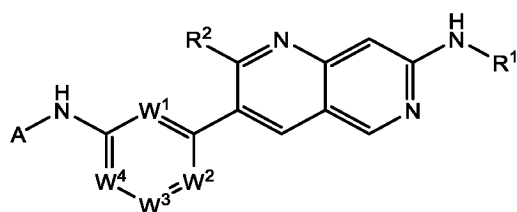
(I-u)



(I-v)



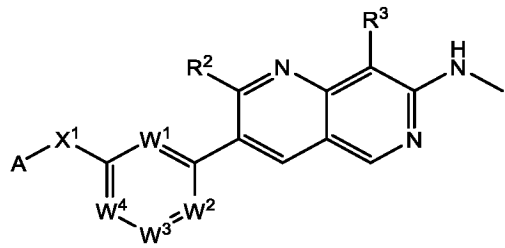
(I-w)



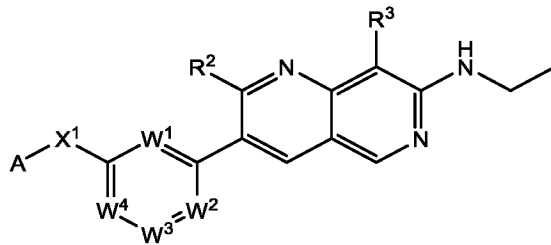
(I-x)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

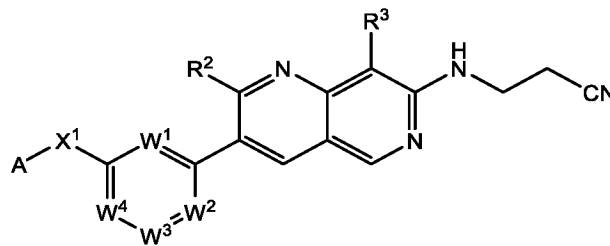
[0205] В некоторых вариантах реализации указанное соединение имеет Формулу (I-a-i), (I-b-i), (I-c-i), (I-d-i), (I-e-i) или (I-f-i):



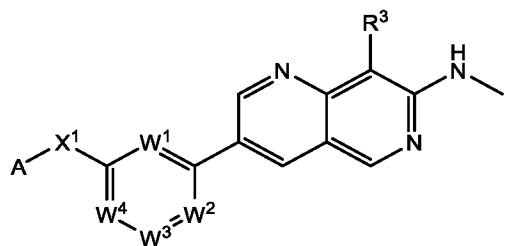
(I-a-i)



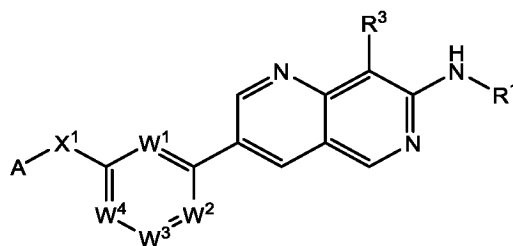
(I-b-i)



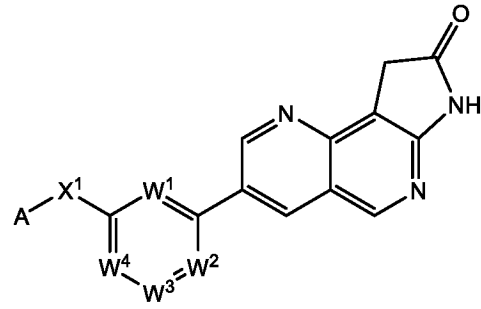
(I-c-i)



(I-d-i)



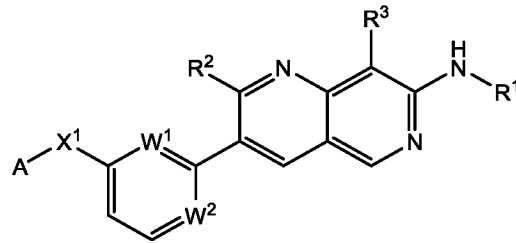
(I-e-i)



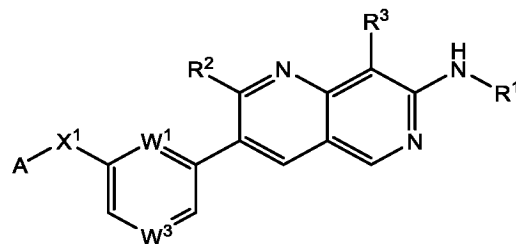
(I-f-i)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

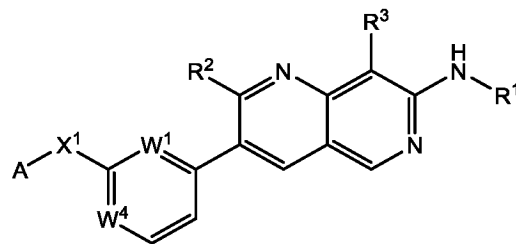
[0206] В некоторых вариантах реализации указанное соединение имеет Формулу (I-g-i), (I-h-i), (I-i-i), (I-j-i), (I-k-i), (I-l-i), (I-m-i), (I-n-i), (I-o-i), (I-p-i), (I-q-i), (I-r-i), (I-s-i) или (I-t-i):



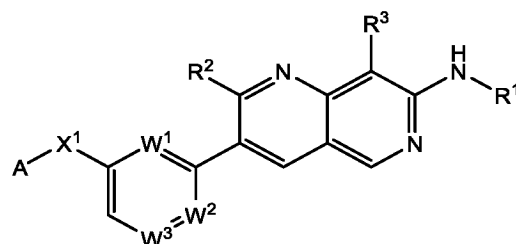
(I-g-i)



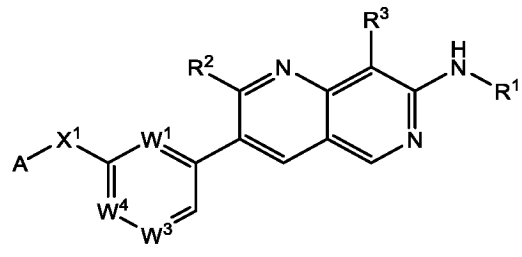
(I-h-i)



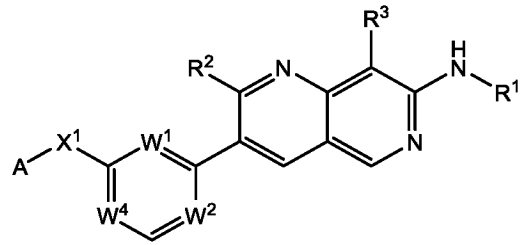
(I-i-i)



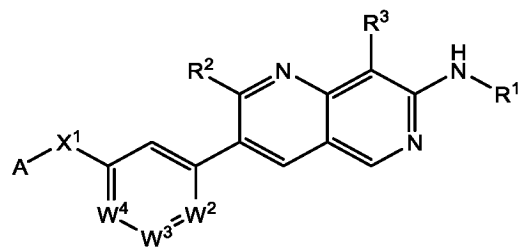
(I-j-i)



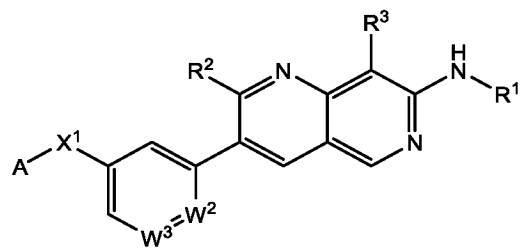
(I-k-i)



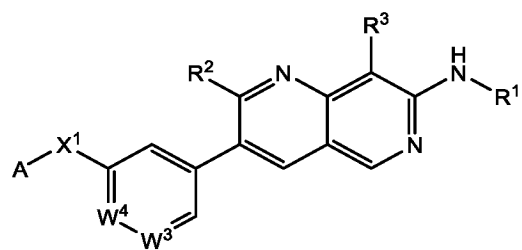
(I-l-i)



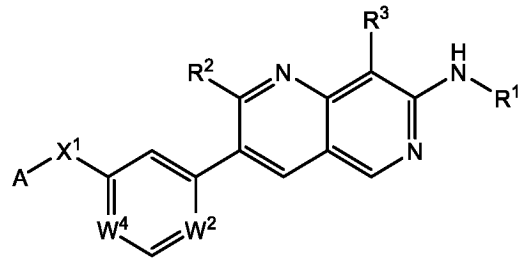
(I-m-i)



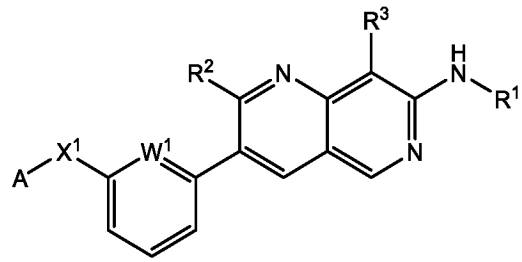
(I-n-i)



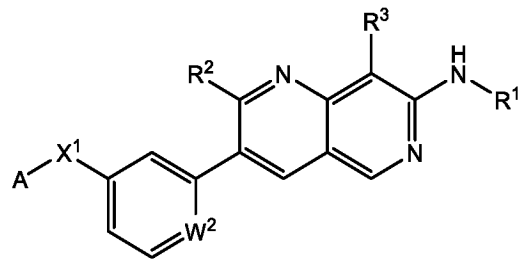
(I-o-i)



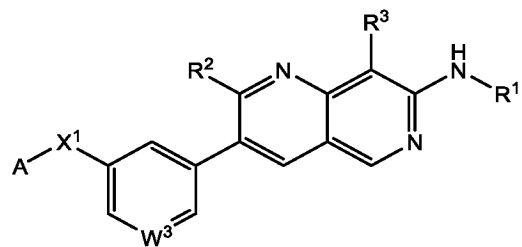
(I-p-i)



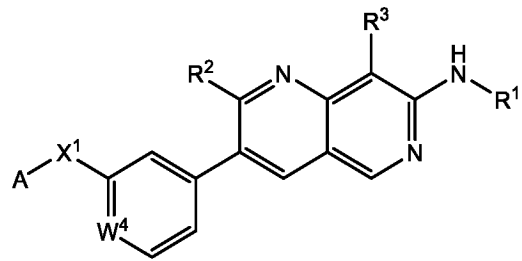
(I-q-i)



(I-r-i)



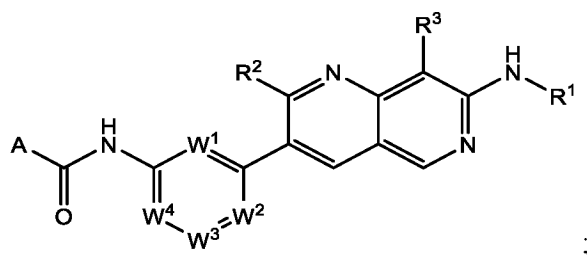
(I-s-i)



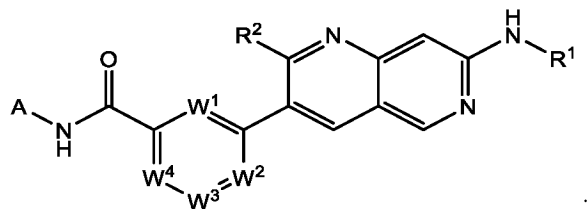
(I-t-i)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

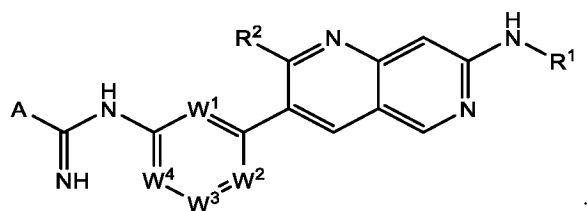
[0207] В некоторых вариантах реализации указанное соединение имеет Формулу (I-u-i), (I-v-i), (I-w-i) или (I-x-i):



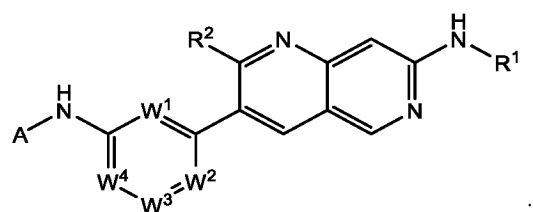
(I-u-i)



(I-v-i)



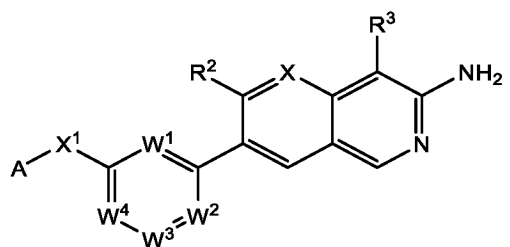
(I-w-i)



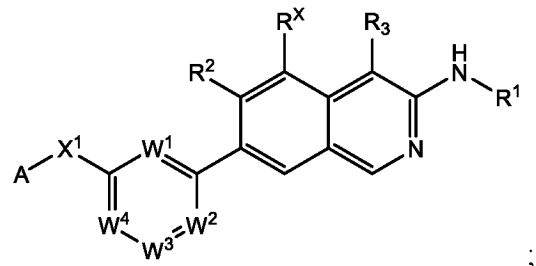
(I-x-i)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

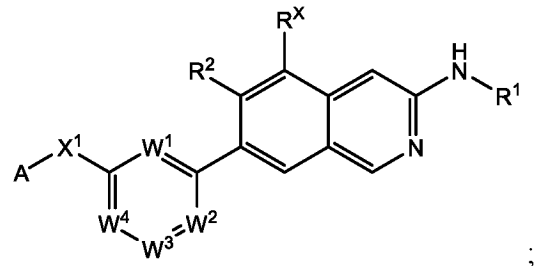
[0208] В некоторых вариантах реализации указанное соединение имеет Формулу ((I-a-ii), (I-b-ii), (I-c-ii), (I-d-ii), (I-e-ii), (I-f-ii), (I-g-ii), (I-h-ii), (I-i-ii), (I-j-ii), (I-k-ii), (I-l-ii), (I-m-ii), (I-n-ii), (I-o-ii) или (I-p-ii):



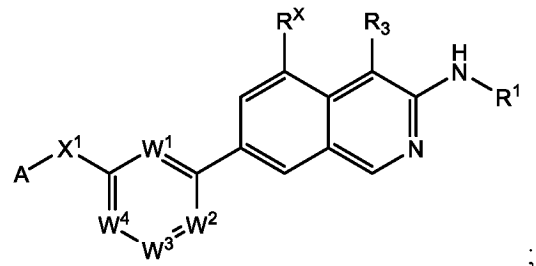
(I-a-ii)



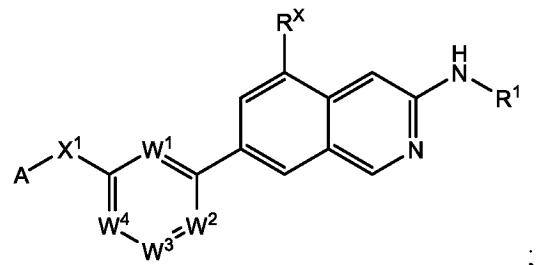
(I-h-ii)



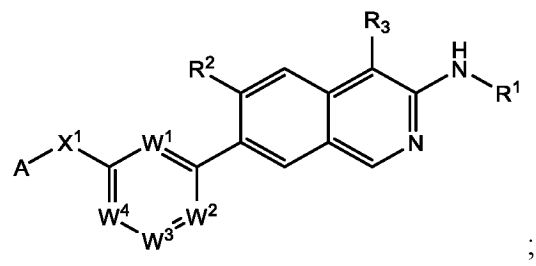
(I-i-ii)



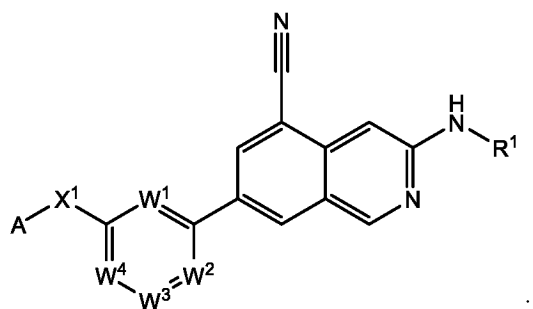
(I-j-ii)



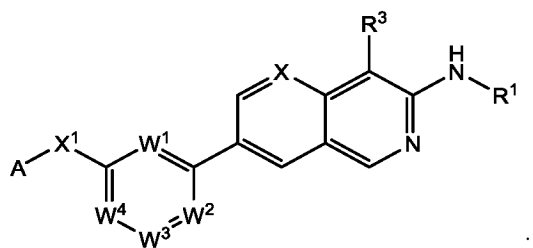
(I-k-ii)



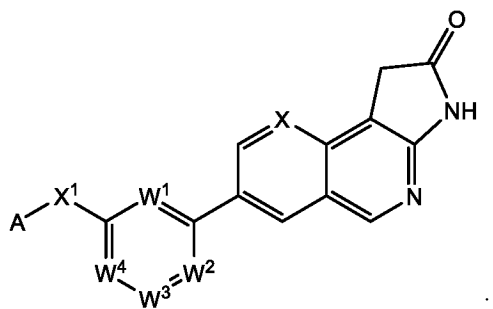
(I-l-ii)



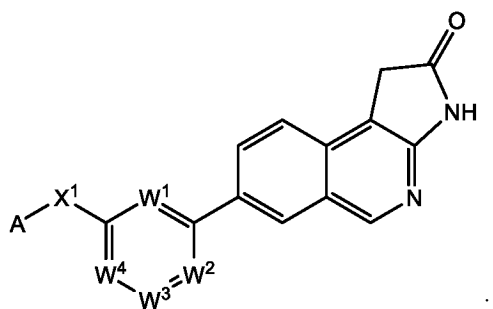
(I-m-ii)



(I-n-ii)



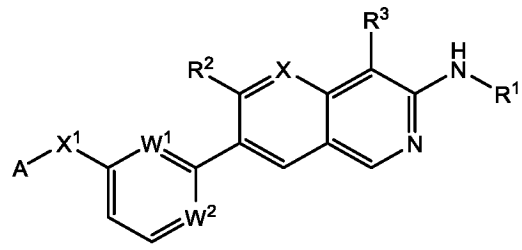
(I-o-ii)



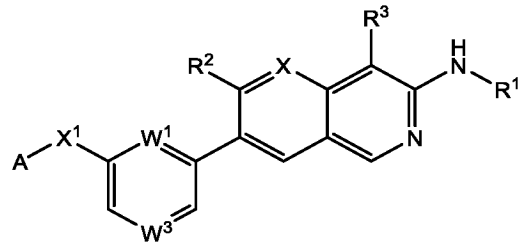
(I-p-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

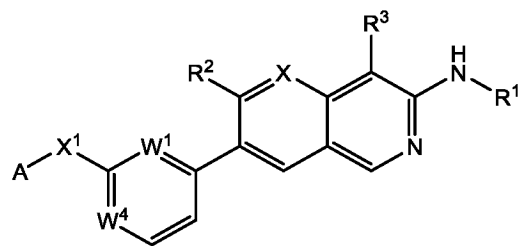
[0209] В некоторых вариантах реализации указанное соединение имеет Формулу (I-q-ii), (I-r-ii), (I-s-ii), (I-t-ii), (I-u-ii), (I-v-ii), (I-w-ii), (I-x-ii), (I-y-ii), (I-z-ii), (I-aa-ii), (I-bb-ii), (I-cc-ii) или (I-dd-ii):



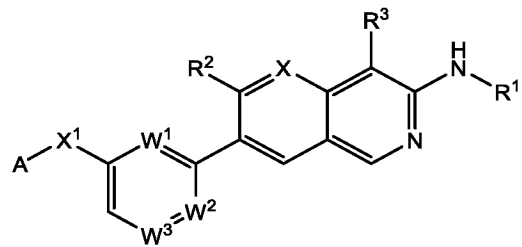
(I-q-ii)



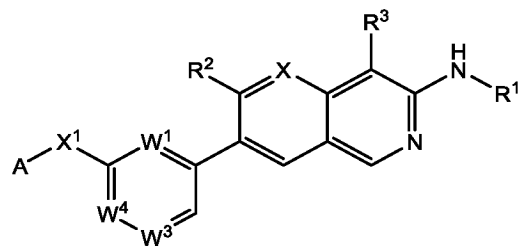
(I-r-ii)



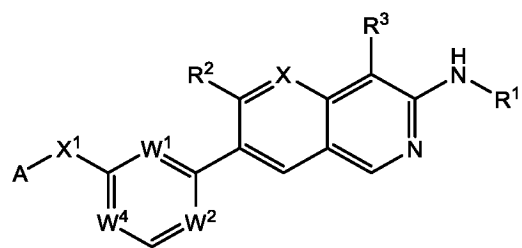
(I-s-ii)



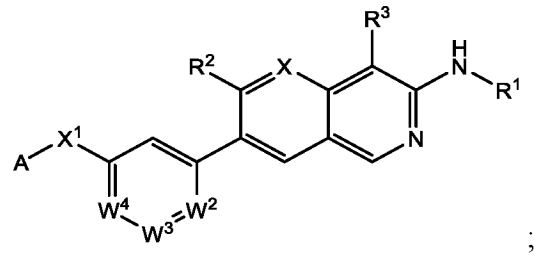
(I-t-ii)



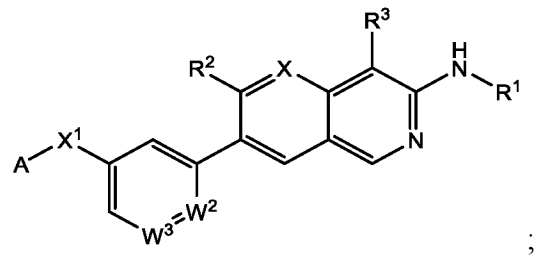
(I-u-ii)



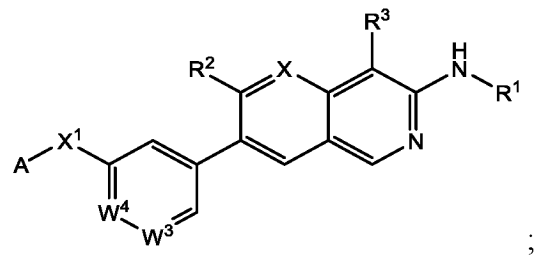
(I-v-ii)



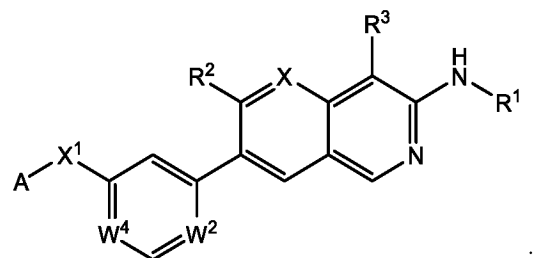
(I-w-ii)



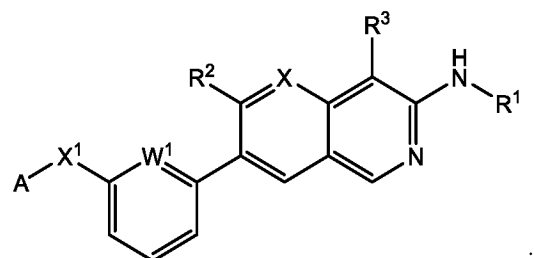
(I-x-ii)



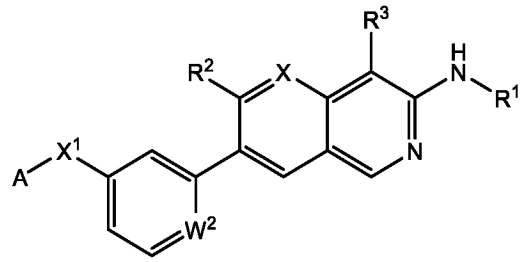
(I-y-ii)



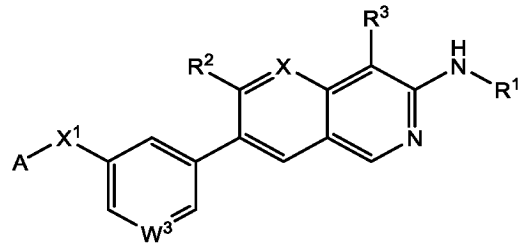
(I-z-ii)



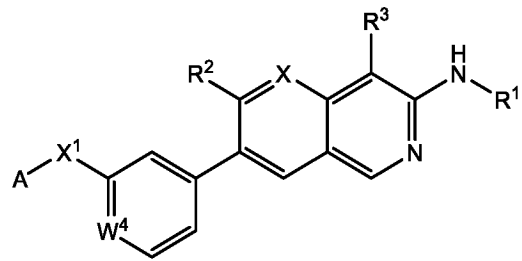
(I-aa-ii)



(I-bb-ii)



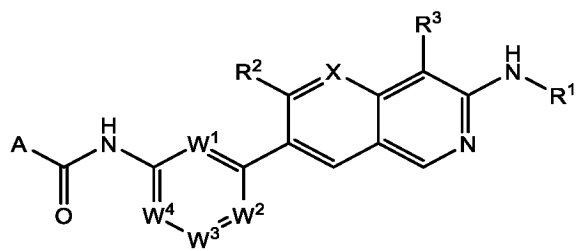
(I-cc-ii)



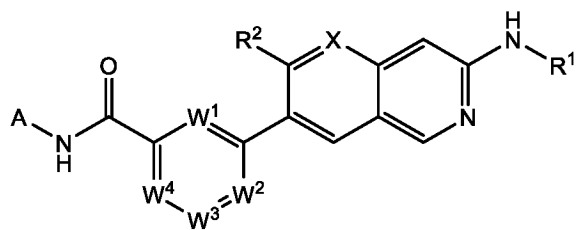
(I-dd-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

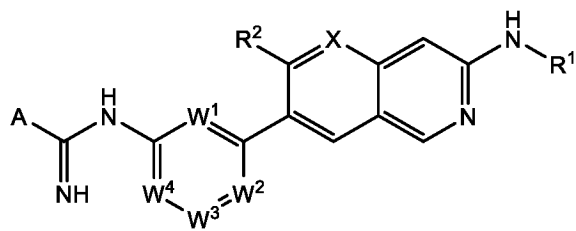
[0210] В некоторых вариантах реализации указанное соединение имеет Формулу (I-ee-ii), (I-ff-ii), (I-gg-ii) или (I-hh-ii):



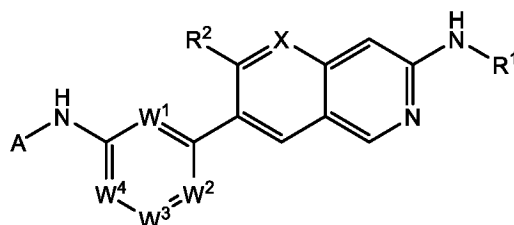
(I-ee-i)



(I-ff-i)



(I-gg-i)



(I-hh-i)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

[0211] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой соединение, описанное в Таблице I или II, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

[0212] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой соединение, описанное в Таблице I или II, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0213] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой соединение, описанное в Таблице I или II.

[0214] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой соединение, описанное в Таблице II, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

[0215] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой соединение, описанное в Таблице II, или его фармацевтически приемлемую соль.

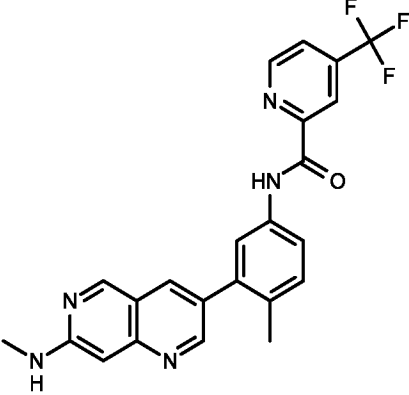
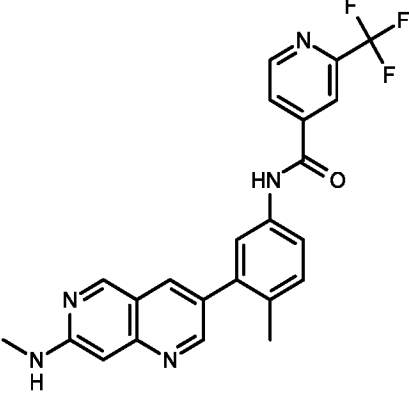
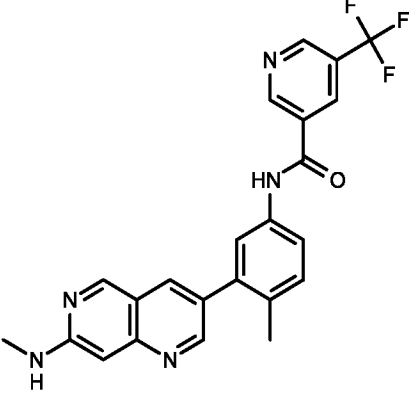
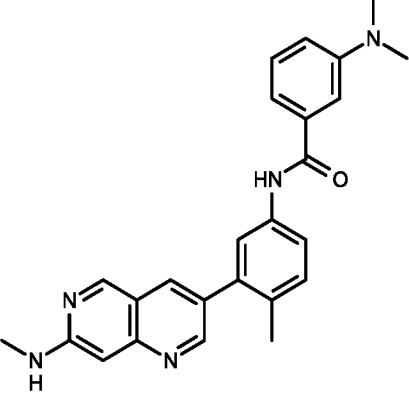
[0216] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой соединение, описанное в Таблице II.

[0217] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой соединение, описанное в Таблице I, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

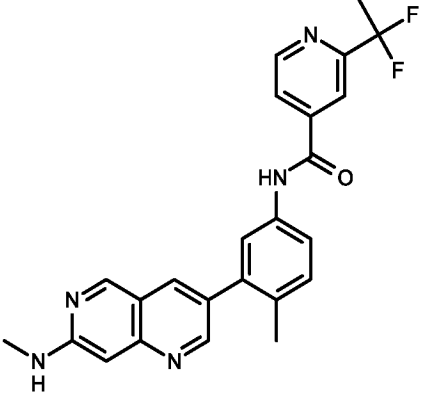
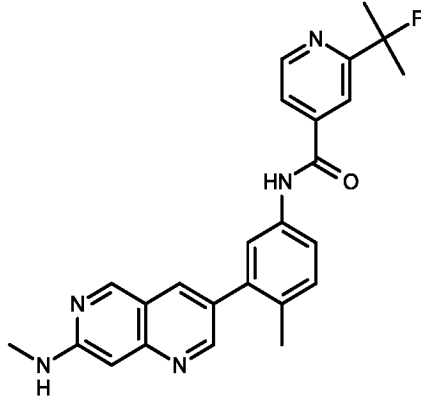
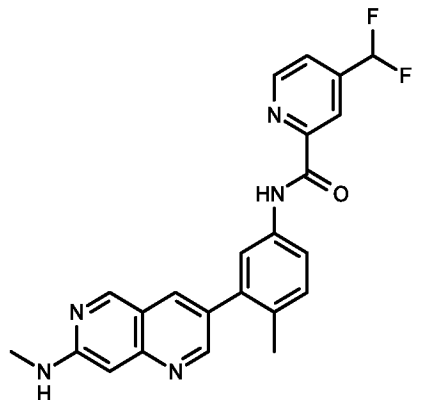
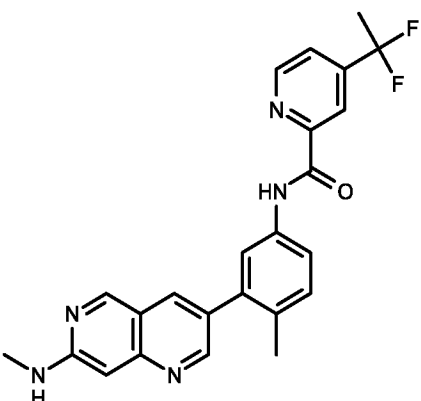
[0218] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой соединение, описанное в Таблице I, или его фармацевтически приемлемую соль.

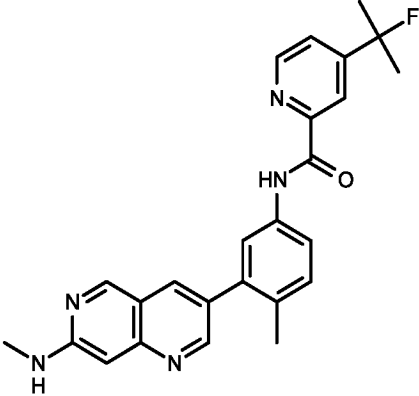
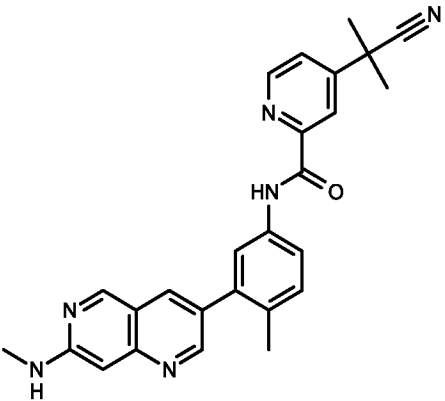
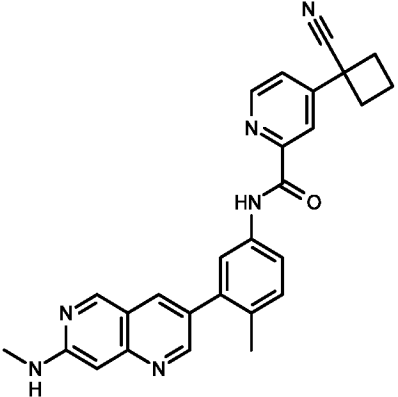
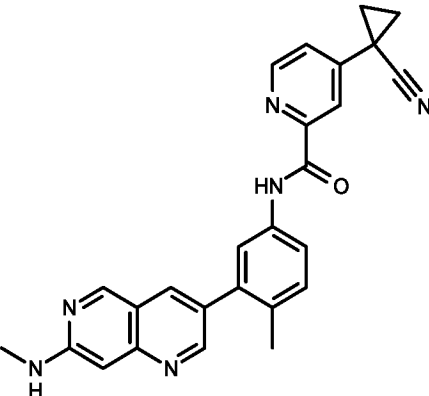
[0219] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой соединение, описанное в Таблице I.

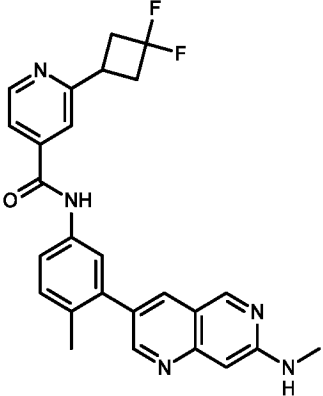
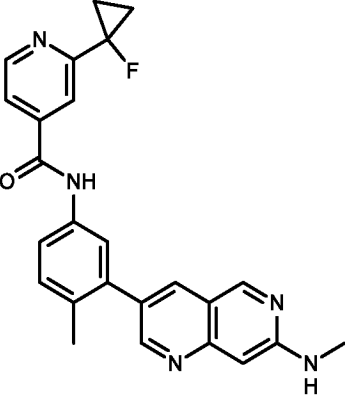
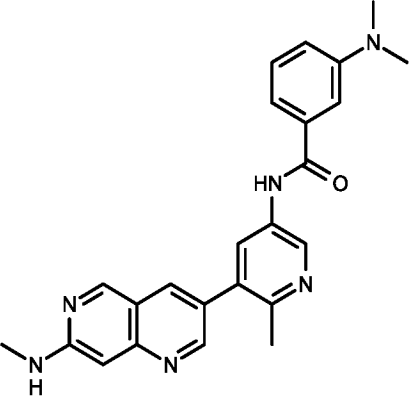
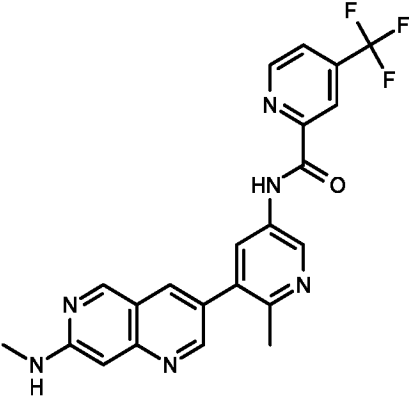
Таблица I

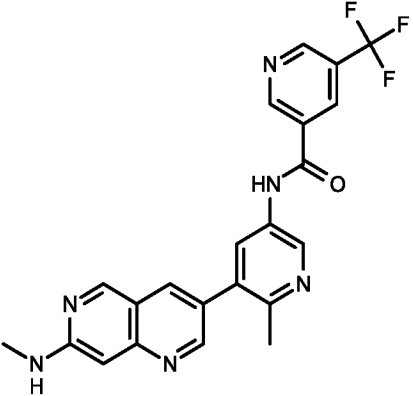
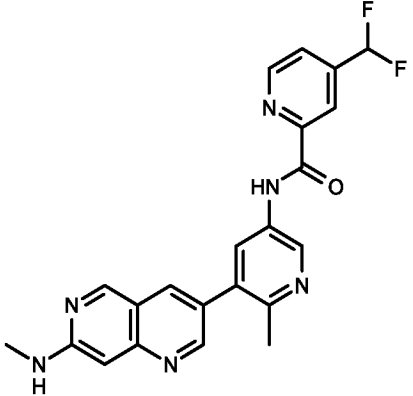
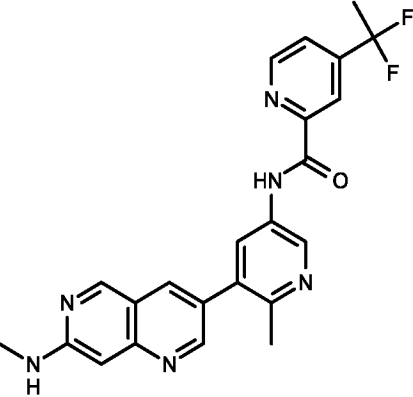
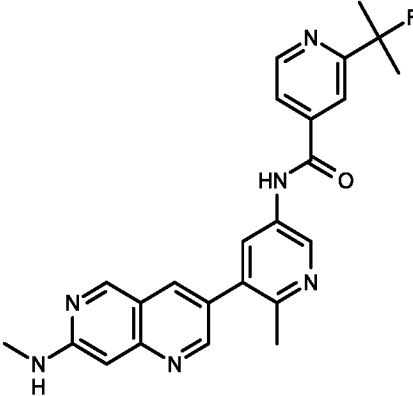
№ Соедине ния	Структура
1	 <chem>CNc1nc2cc(Cc3ccc(C)cc3NC(=O)c4cc(C(F)(F)F)cn4)cn2</chem>
2	 <chem>CNc1nc2cc(Cc3ccc(C)cc3NC(=O)c4cc(C(F)(F)F)cn4)cn2</chem>
3	 <chem>CNc1nc2cc(Cc3ccc(C)cc3NC(=O)c4cc(C(F)(F)F)cn4)cn2</chem>
4	 <chem>CNc1nc2cc(Cc3ccc(C)cc3NC(=O)c4ccc(N(C)C)cc4)cn2</chem>

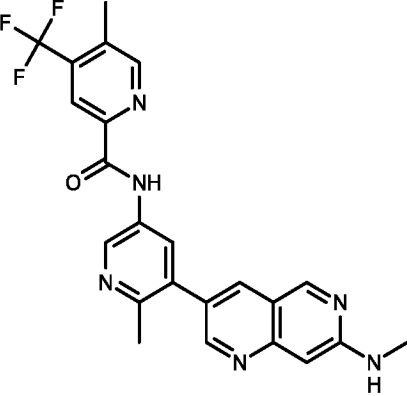
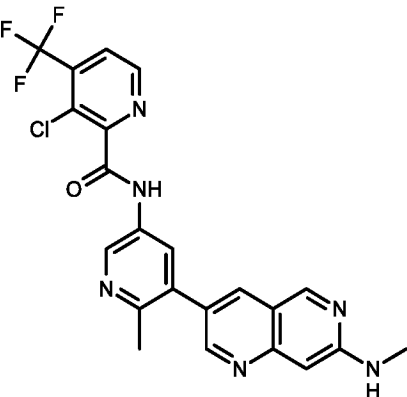
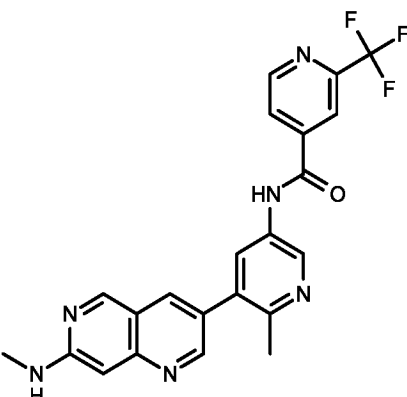
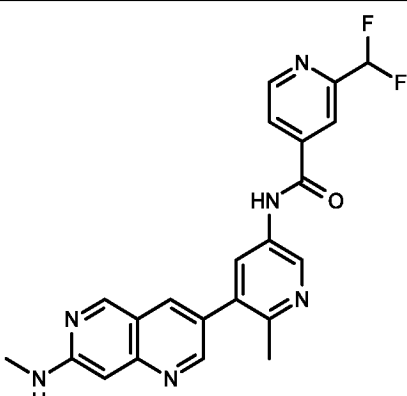
5	<p>Chemical structure 5: A quinoline ring system with a methyl group at position 8 and a methylamino group at position 6. It is connected at position 5 to a 4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylamino group.</p>
6	<p>Chemical structure 6: A quinoline ring system with a methyl group at position 8 and a methylamino group at position 6. It is connected at position 5 to a 4-(chlorodifluoro)pyridin-2-ylamino group.</p>
7	<p>Chemical structure 7: A quinoline ring system with a methyl group at position 8 and a methylamino group at position 6. It is connected at position 5 to a 4-(trifluoromethyl)phenylamino group, which is further connected to a morpholine ring.</p>
8	<p>Chemical structure 8: A quinoline ring system with a methyl group at position 8 and a methylamino group at position 6. It is connected at position 5 to a 4-(difluoromethyl)pyridin-2-ylamino group.</p>

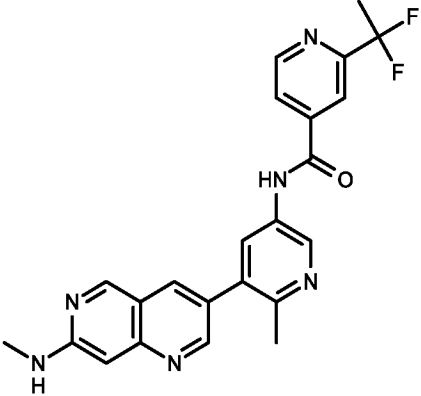
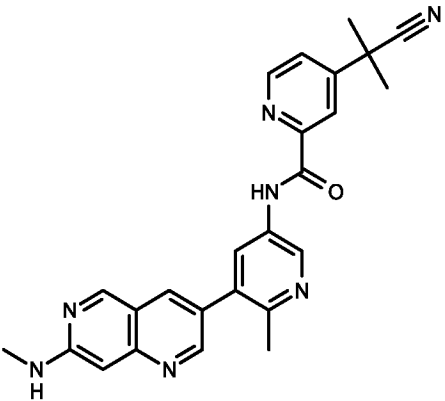
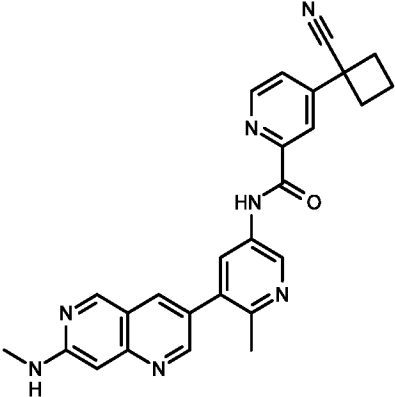
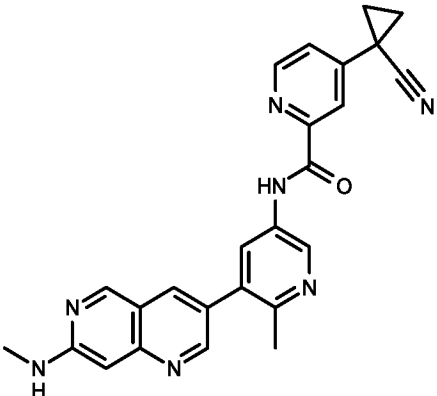
9	 <chem>CNc1nc2cc(Cc3ccc(NC(=O)c4cc(C(F)(F)F)cn4)cc3)cn2</chem>
10	 <chem>CNc1nc2cc(Cc3ccc(NC(=O)c4cc(C(F)(F)F)cn4)cc3)cn2</chem>
11	 <chem>CNc1nc2cc(Cc3ccc(NC(=O)c4cc(C(F)F)cn4)cc3)cn2</chem>
12	 <chem>CNc1nc2cc(Cc3ccc(NC(=O)c4cc(C(F)(F)F)cn4)cc3)cn2</chem>

13	 <chem>CC1=CN2C=CC(=CN2)C=C1C1=CC=C(C)C1NC(=O)C2=CC=C(C(C)(C)C)N2</chem>
14	 <chem>CC1=CN2C=CC(=CN2)C=C1C1=CC=C(C)C1NC(=O)C2=CC=C(C(C)(C)C)N2C#N</chem>
15	 <chem>CC1=CN2C=CC(=CN2)C=C1C1=CC=C(C)C1NC(=O)C2=CC=C(C3CC3)N2</chem>
16	 <chem>CC1=CN2C=CC(=CN2)C=C1C1=CC=C(C)C1NC(=O)C2=CC=C(C3CC3)N2</chem>

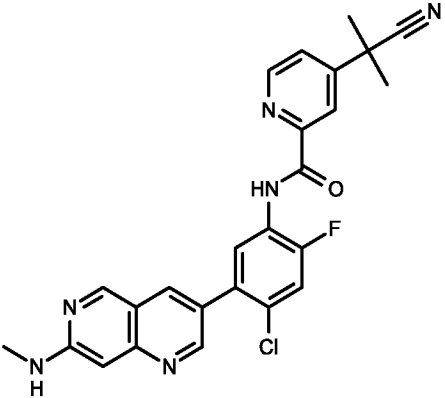
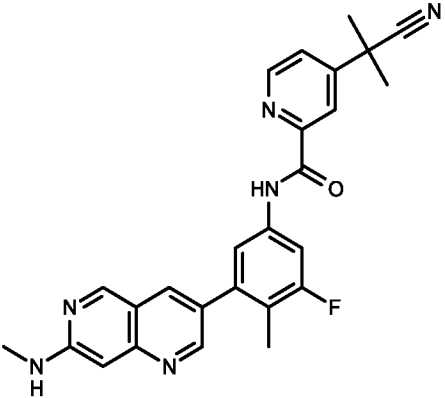
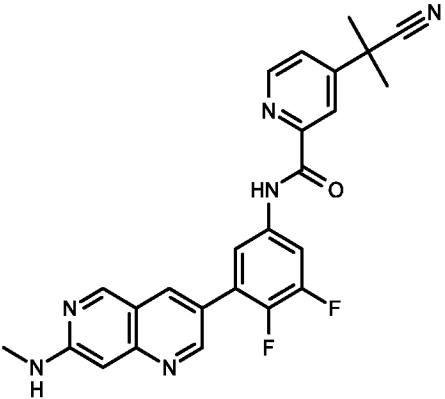
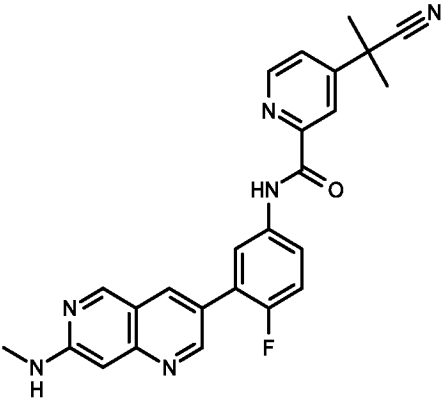
17	 <chem>CNc1nc2cc3cc(NC(=O)c4ccc(C)cc4)ccc3n2</chem>
18	 <chem>CNc1nc2cc3cc(NC(=O)c4ccc(C)cc4)ccc3n2</chem>
19	 <chem>CNc1nc2cc3cc(NC(=O)c4ccc(NC)cc4)ccc3n2</chem>
20	 <chem>CNc1nc2cc3cc(NC(=O)c4ccc(C(F)F)cc4)ccc3n2</chem>

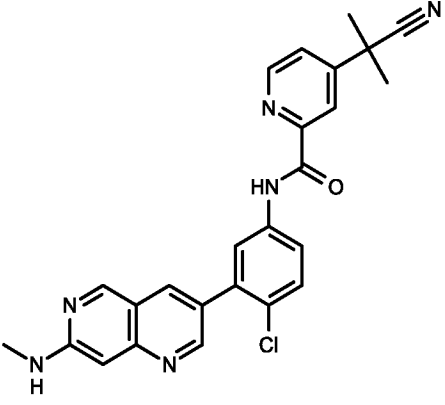
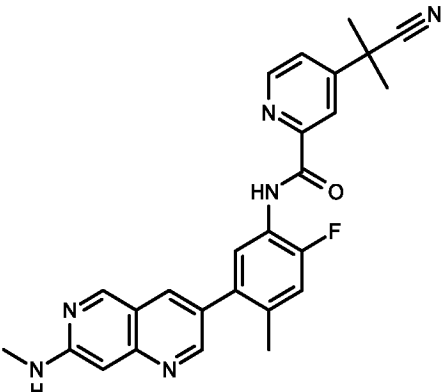
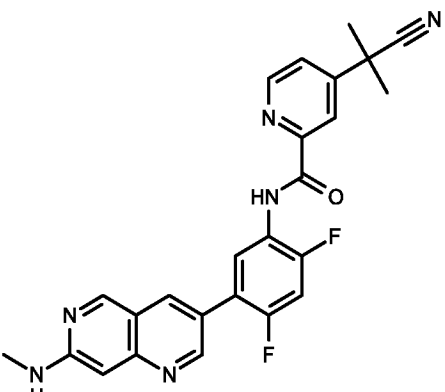
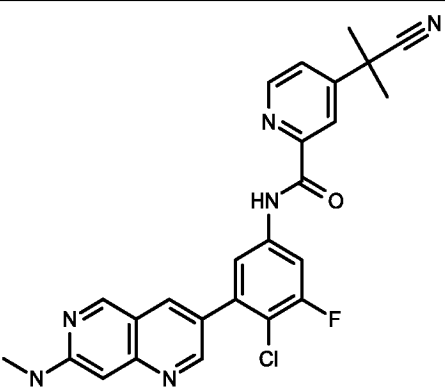
21	 <chem>CNc1ccc2nc(C=C2C=C3C=CC(=N3)C4=CC(=C(C)C=C4C5=CC=CC(=N5)C(F)(F)F)N)N</chem>
22	 <chem>CNc1ccc2nc(C=C2C=C3C=CC(=N3)C4=CC(=C(C)C=C4C5=CC=CC(=N5)C(F)F)N)N</chem>
23	 <chem>CNc1ccc2nc(C=C2C=C3C=CC(=N3)C4=CC(=C(C)C=C4C5=CC=CC(=N5)C(F)F)N)N</chem>
24	 <chem>CNc1ccc2nc(C=C2C=C3C=CC(=N3)C4=CC(=C(C)C=C4C5=CC=CC(=N5)C(F)(F)F)N)N</chem>

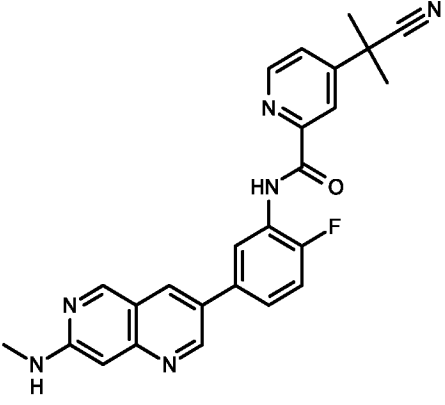
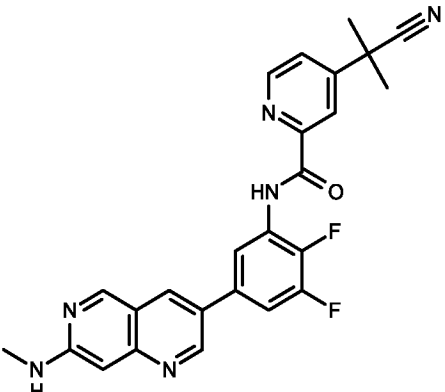
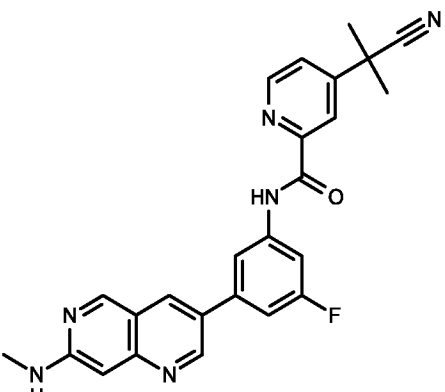
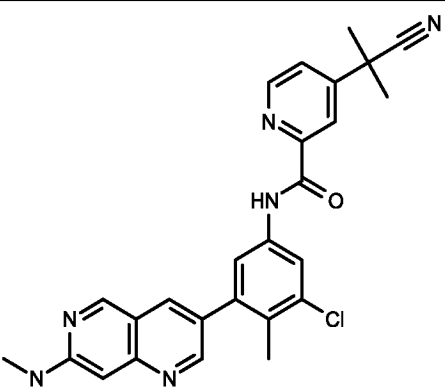
25	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C=CC=C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)Nc4cc(C)c(C(F)(F)F)cn4</chem>
26	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C=CC=C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)Nc4cc(C)c(C(F)(F)F)c(Cl)n4</chem>
27	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C=CC=C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)Nc4cc(C)cn4C(F)(F)F</chem>
28	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C=CC=C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)Nc4cc(C)cn4C(F)F</chem>

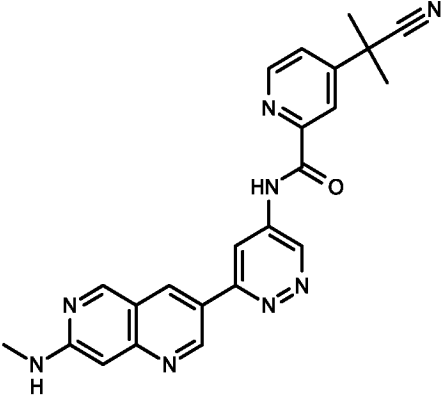
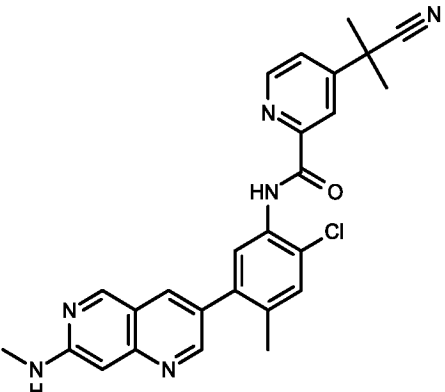
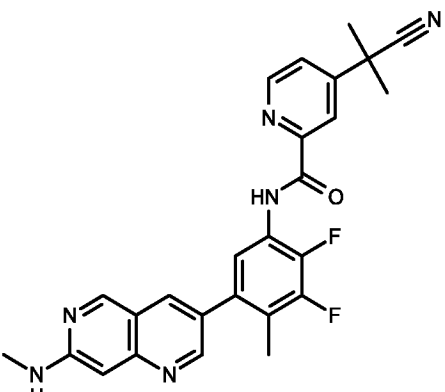
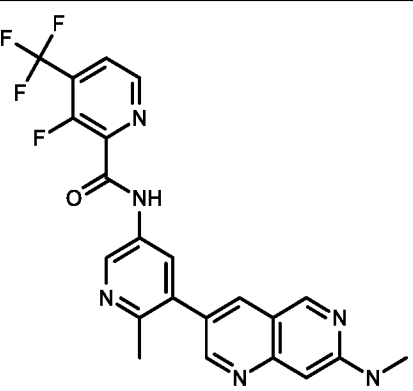
29	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C=C(C=C1)N=C2C3=CC=C(NC(=O)CC(F)(F)F)N=C3</chem>
30	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C=C(C=C1)N=C2C3=CC=C(NC(=O)CC#N)N=C3</chem>
31	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C=C(C=C1)N=C2C3=CC=C(NC(=O)CC#N)N=C3C4CCC4</chem>
32	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C=C(C=C1)N=C2C3=CC=C(NC(=O)CC#N)N=C3C4CC4</chem>

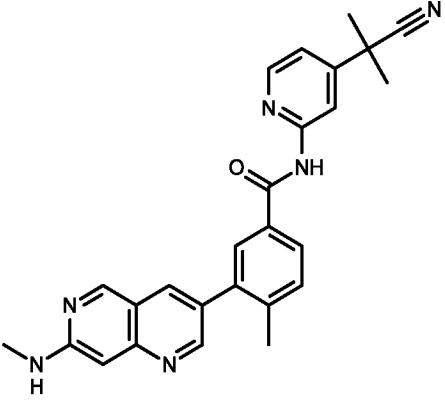
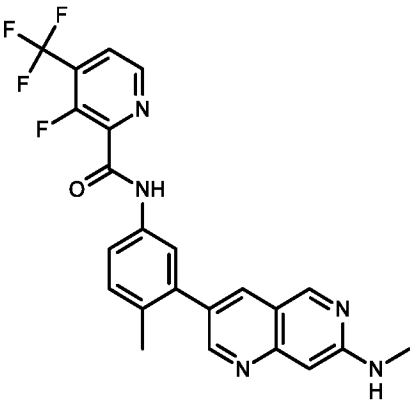
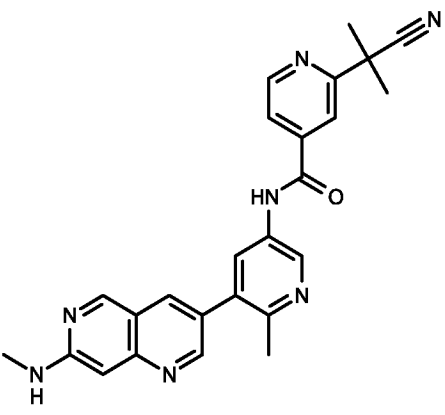
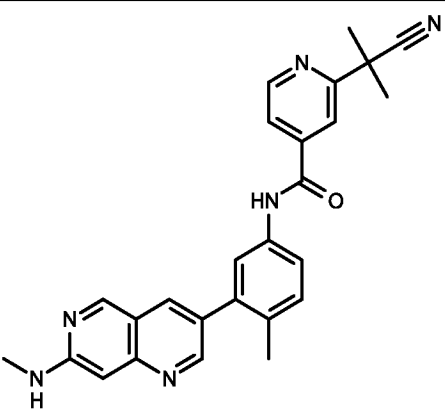
33	<chem>CNc1nc2cc(C)cc(NC(=O)c3cc(C)nc(C3F)c3)n2</chem>
34	<chem>CNc1nc2cc(C)cc(NC(=O)c3cc(C)nc(C4(F)FCC4)c3)n2</chem>
35	<chem>CNc1nc2cc(C)cc(NC(=O)CCc3cc(F)(F)Foc3)n2</chem>
36	<chem>CNc1nc2cc(C)cc(NC(=O)CCc3cc(F)(F)Foc3)n2</chem>

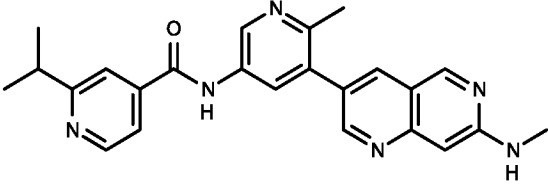
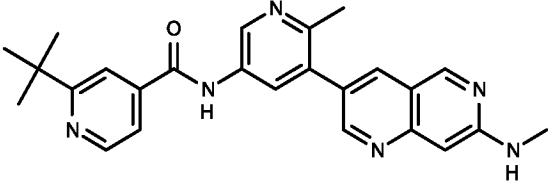
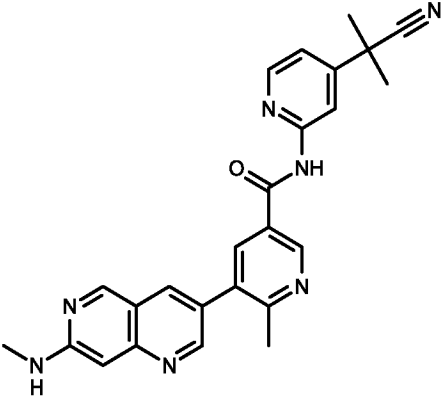
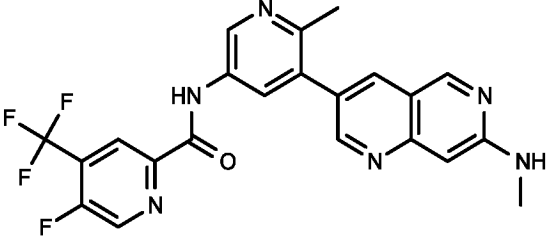
37	 <chem>CNc1ccc2nc3cc(NC(=O)c4ccc(C(C)(C)C#N)cn4)c(Cl)c(F)c3cc2n1</chem>
38	 <chem>CNc1ccc2nc3cc(NC(=O)c4ccc(C(C)(C)C#N)cn4)c(C)c(F)c3cc2n1</chem>
39	 <chem>CNc1ccc2nc3cc(NC(=O)c4ccc(C(C)(C)C#N)cn4)c(F)c(F)c3cc2n1</chem>
40	 <chem>CNc1ccc2nc3cc(NC(=O)c4ccc(C(C)(C)C#N)cn4)c(F)cc3cc2n1</chem>

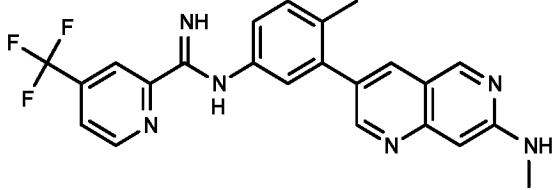
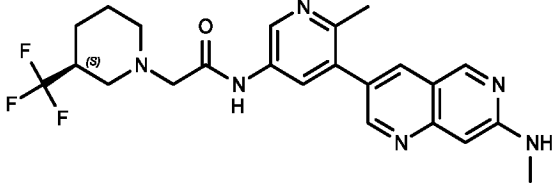
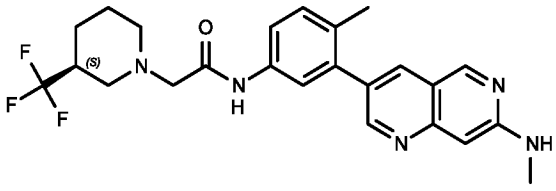
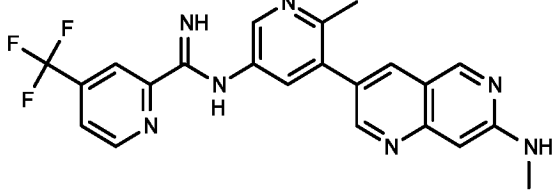
41	 <chem>CNc1ccc2nc3ccc(cc3n2)C4=CC=C(C=C4)NC(=O)c5ccc(cc5)C#N</chem>
42	 <chem>CNc1ccc2nc3ccc(cc3n2)C4=CC=C(C=C4)NC(=O)c5cc(F)c(C)c5C#N</chem>
43	 <chem>CNc1ccc2nc3ccc(cc3n2)C4=CC=C(C=C4)NC(=O)c5cc(F)c(F)c5C#N</chem>
44	 <chem>CNc1ccc2nc3ccc(cc3n2)C4=CC=C(C=C4)NC(=O)c5cc(F)c(Cl)c5C#N</chem>

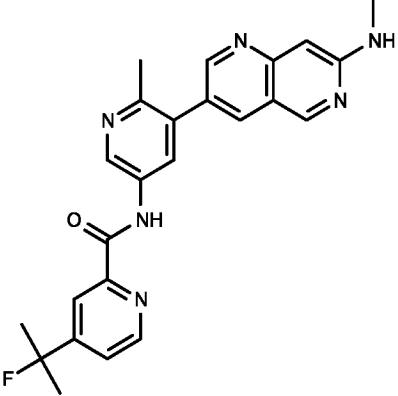
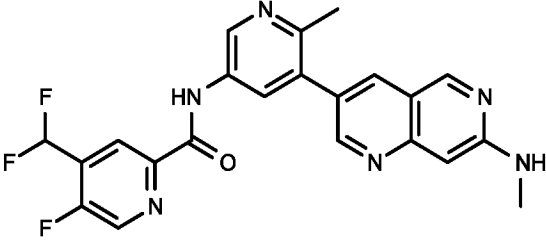
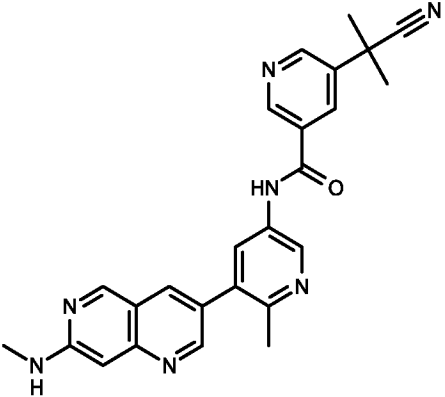
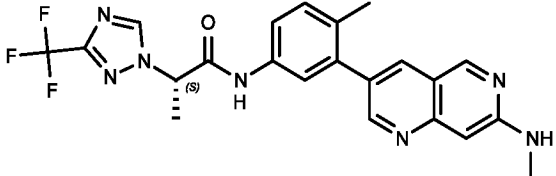
45	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C=C(C=C1C3=CC=C(C=C3)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5C6(C)(C)C#N)N=C2</chem>
46	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C=C(C=C1C3=CC(=C(C=C3)F)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5C6(C)(C)C#N)N=C2</chem>
47	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C=C(C=C1C3=CC(=C(C=C3)F)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5C6(C)(C)C#N)N=C2</chem>
48	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C=C(C=C1C3=C(C)C(=C(C=C3)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5C6(C)(C)C#N)N=C2)Cl</chem>

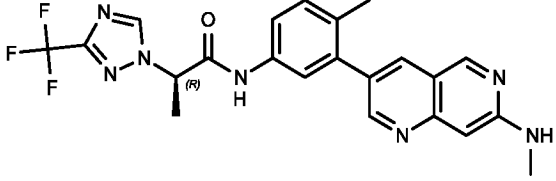
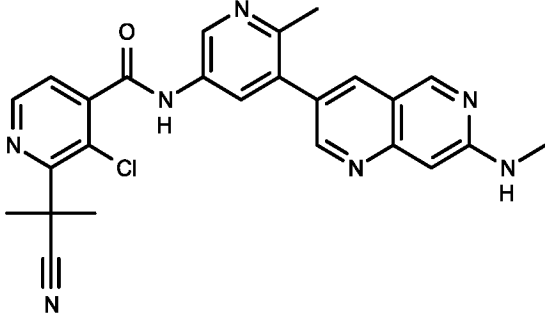
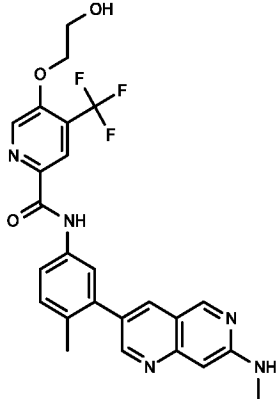
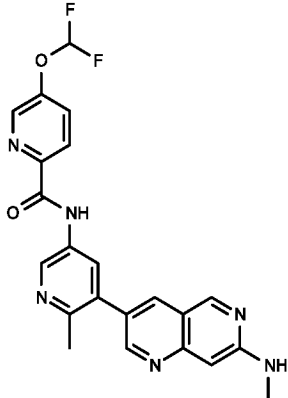
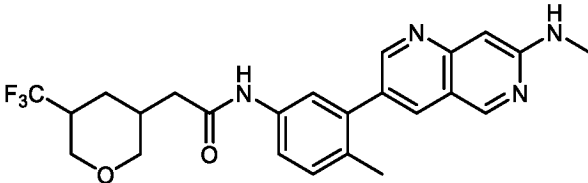
49	 <chem>CNc1ccc2nc(Cc3cc(C(=O)Nc4cc(C#N)cc4)n3)cn2</chem>
50	 <chem>Cc1c(Cl)cc(C(=O)Nc2cc(C#N)cn2)c1C3=C(C)C=CN3</chem>
51	 <chem>Cc1c(F)c(F)cc(C(=O)Nc2cc(C#N)cn2)c1C3=C(C)C=CN3</chem>
52	 <chem>CNc1ccc2nc(Cc3cc(C(=O)Nc4cc(C)cn4)c(F)c(F)c4F)c3</chem>

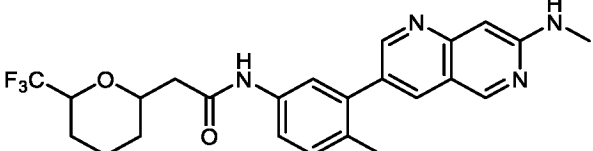
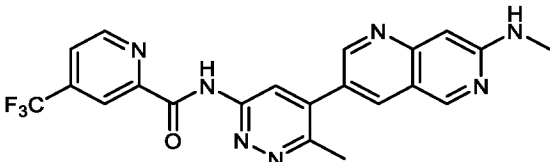
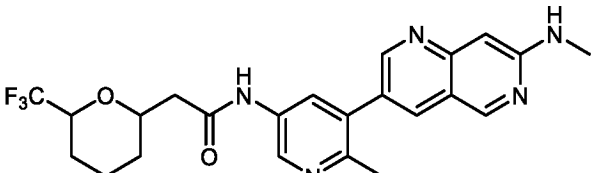
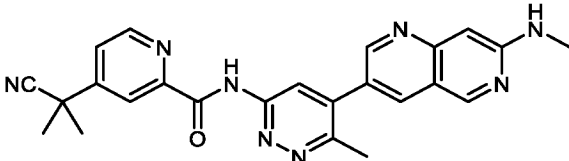
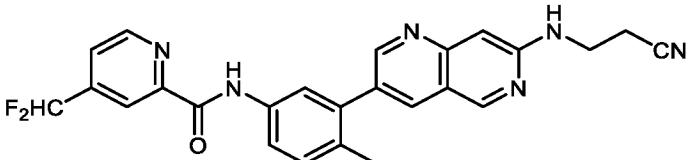
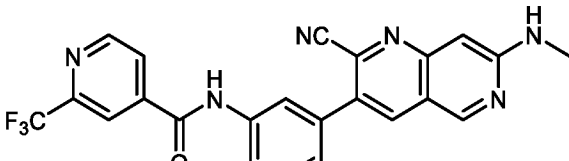
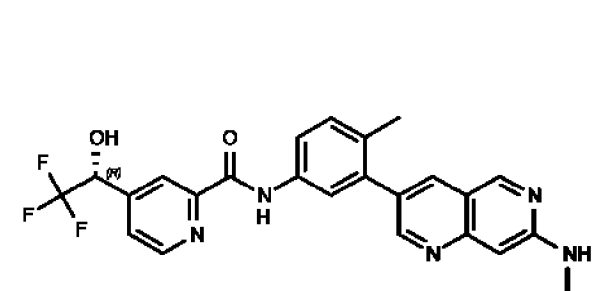
53	 <chem>CNc1ccc2nc3cc(Cc4ccc(cc4)NC(=O)c5cc(C)cc(C#N)n5)cc2n1</chem>
54	 <chem>CNc1ccc2nc3cc(Cc4ccc(cc4)NC(=O)c5cc(F)c(F)c(F)n5)cc2n1</chem>
55	 <chem>CNc1ccc2nc3cc(Cc4cc(C)cc(C#N)n4)cc2n1</chem>
56	 <chem>CNc1ccc2nc3cc(Cc4ccc(cc4)NC(=O)c5cc(C)cc(C#N)n5)cc2n1</chem>

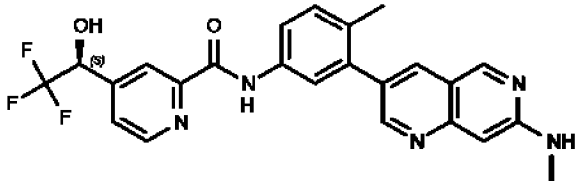
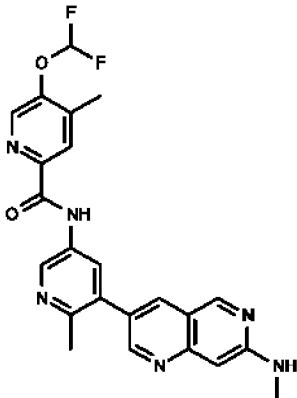
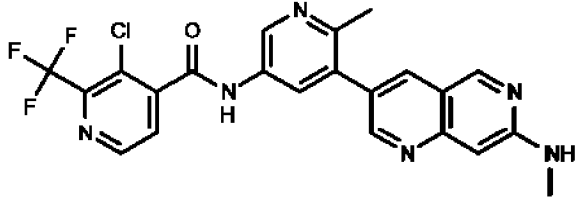
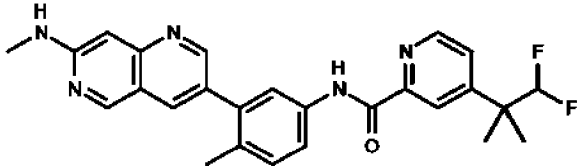
57	 <chem>CC(C)c1ccncc1C(=O)Nc2cc(C)cn2-c3cc4nc(NC)cn4cn3</chem>
58	 <chem>CC(C)(C)c1ccncc1C(=O)Nc2cc(C)cn2-c3cc4nc(NC)cn4cn3</chem>
59	 <chem>CC1=CN=C(C2=CN=C(NC)C=C2)C=C1C(=O)Nc3cc(C#N)cn3</chem>
60	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cn1C(=O)Nc2cc(C)cn2-c3cc4nc(NC)cn4cn3</chem>

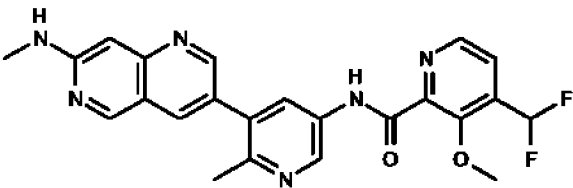
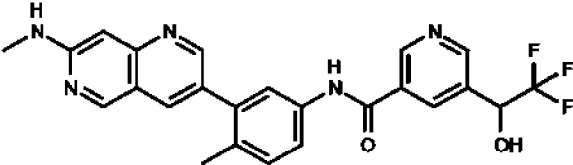
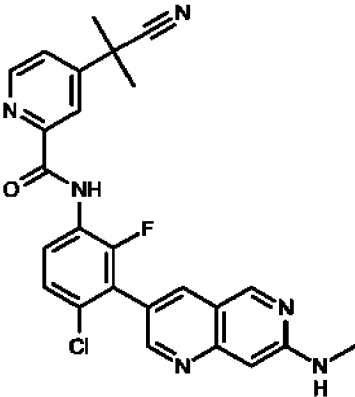
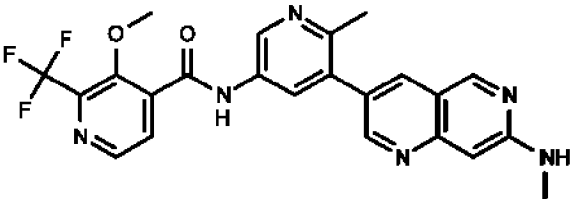
61	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)Nc2cc(F)(F)Fcc2n2)C3=CN=C(NC)C=C3</chem>
62	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)Nc2cc(F)(F)Fcc2n2)C3=CN=C(NC)C=C3CN4CCCCC4(F)(F)F</chem>
63	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)Nc2cc(F)(F)Fcc2n2)C3=CN=C(NC)C=C3CN4CCCCC4(F)(F)F</chem>
64	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)Nc2cc(F)(F)Fcc2n2)C3=CN=C(NC)C=C3</chem>

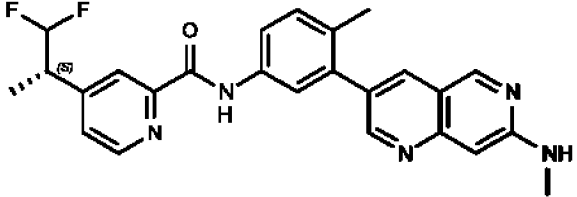
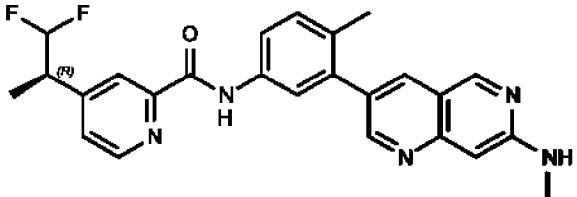
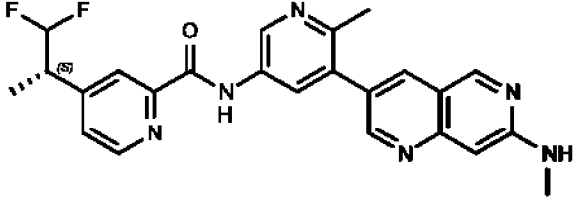
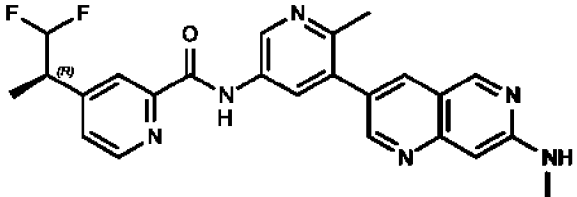
65	 <chem>CNc1nc2cc3cc(NC(=O)c4cc(C(C)(C)C)cn4)cn2n1</chem>
66	 <chem>CNc1nc2cc3cc(NC(=O)c4cc(F)c(F)c4)cn2n1</chem>
67	 <chem>CNc1nc2cc3cc(NC(=O)c4cc(C(C)(C)C#N)cn4)cn2n1</chem>
68	 <chem>CNc1nc2cc3cc(NC(=O)C4=CC=C(C)C4c5nnn(C(F)(F)F)n5)cn2n1</chem>

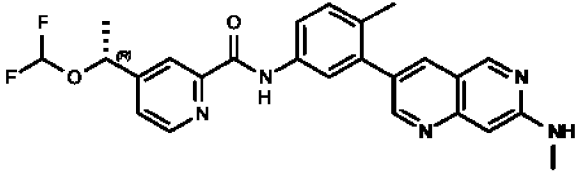
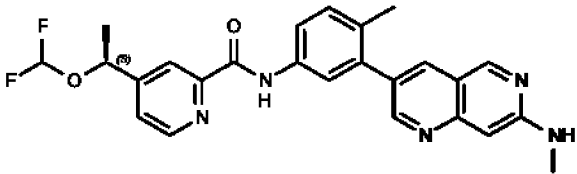
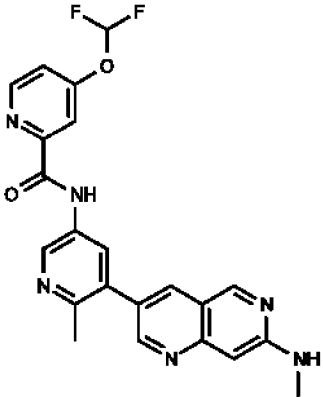
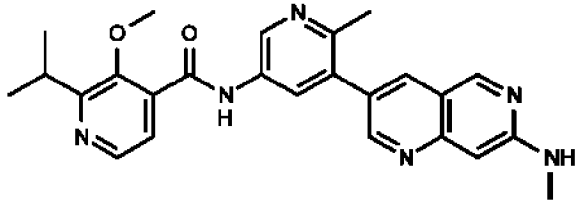
69	
70	
71	
72	
73	

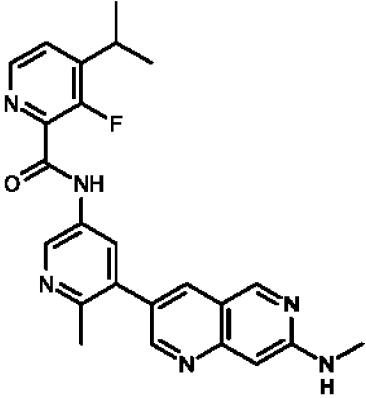
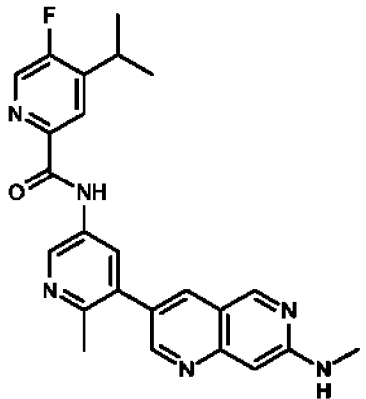
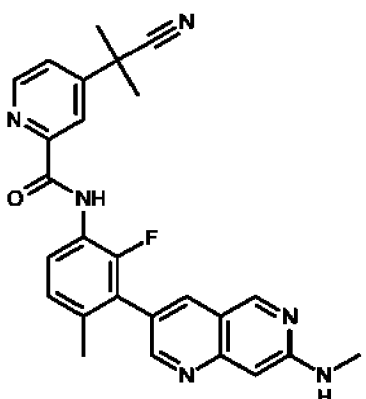
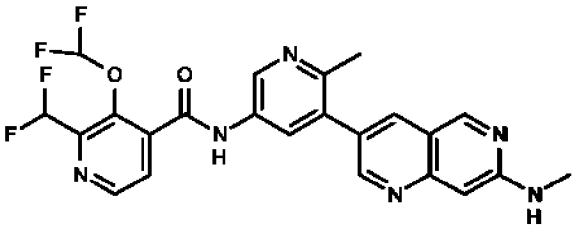
74	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(C)C=C3C(=O)NCC4OCC(F)(F)F4</chem>
75	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(C)C=C3C(=O)Nc4ccc(C)cc4C(=O)c5cc(F)(F)Fnc5</chem>
76	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(C)C=C3C(=O)NCC4OCC(F)(F)F4</chem>
77	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(C)C=C3C(=O)Nc4ccc(C)cc4C(=O)c5cc(C(C)(C)C)c(F)c5</chem>
78	 <chem>NCCC#Nc1nc2cc(C)cc2n1C3=CC=C(C)C=C3C(=O)Nc4ccc(C)cc4C(=O)c5cc(F)ccn5</chem>
79	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(C)C=C3C(=O)Nc4ccc(C)cc4C(=O)c5cc(F)(F)Fnc5</chem>
80	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(C)C=C3C(=O)Nc4ccc(C)cc4C(=O)c5cc(F)C(O)c5</chem>

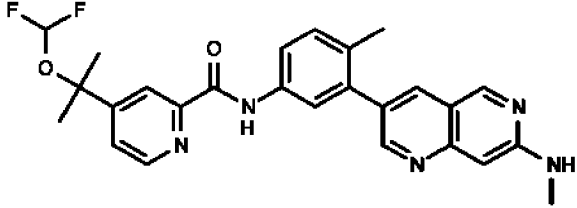
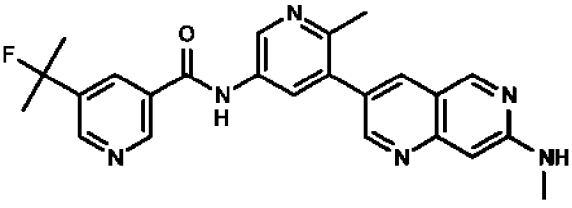
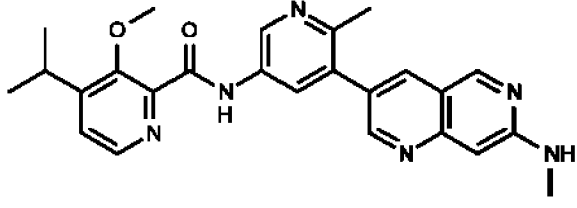
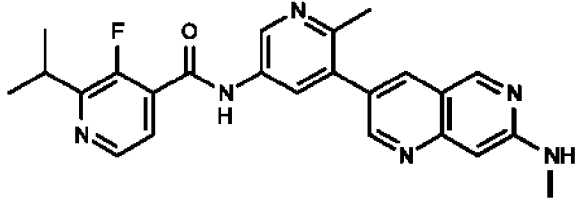
81	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)c2cc(O)c(C(F)(F)F)c2n2-c3cc4c(cnc34)NC</chem>
82	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)Nc2cc(C)c(OC(F)F)c2n2-c3cc4c(cnc34)NC</chem>
83	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)Nc2cc(C)c(Cl)c(C(F)(F)F)c2n2-c3cc4c(cnc34)NC</chem>
84	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)Nc2cc(C)c(C(F)(F)F)c2-c3cc4c(cnc34)NC</chem>

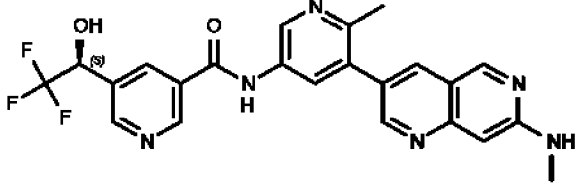
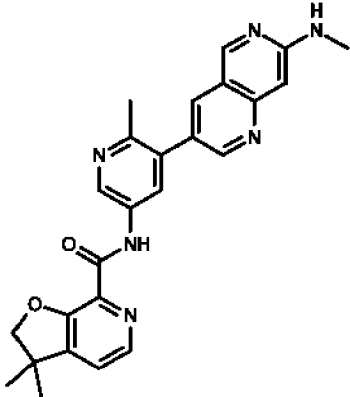
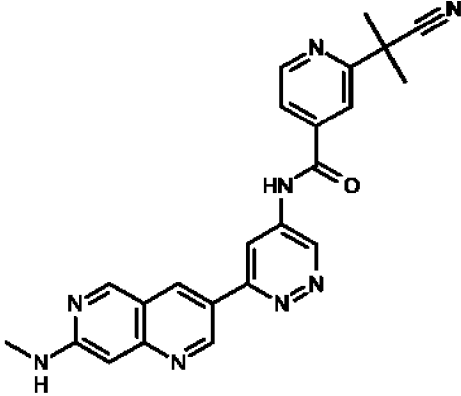
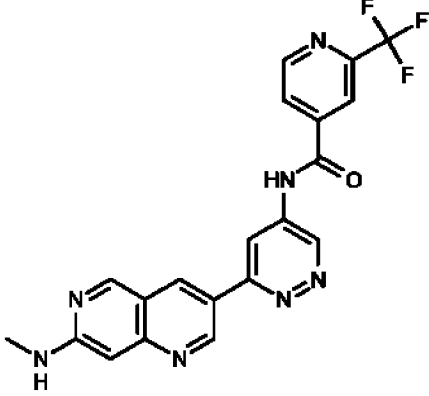
85	 <chem>CN1C=CC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(N3)C=C(C)C(=O)N4C=CC(OC)=C(F)C4</chem>
86	 <chem>CN1C=CC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(N3)C=C(C)C(=O)N4C=CC(O)C(F)(F)F4</chem>
87	 <chem>CN1C=CC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(N3)C=C(C)C(=O)N4C=CC(C#N)C=C4C5=CC=C(N5)C=C(C)C(=O)N6C=CC(F)=CC6Cl</chem>
88	 <chem>CN1C=CC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(N3)C=C(C)C(=O)N4C=CC(F)(F)F4C5=CC=C(N5)C=C(C)C(=O)N6C=CC(F)=CC6Cl</chem>

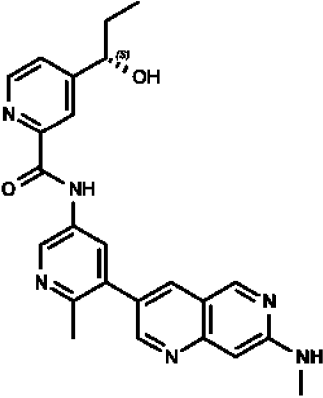
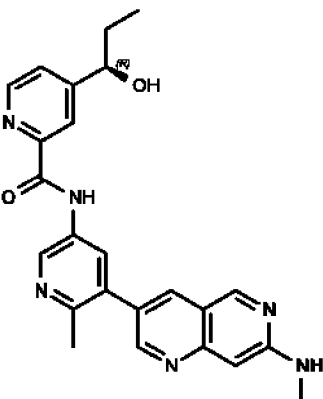
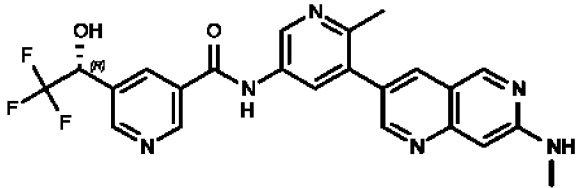
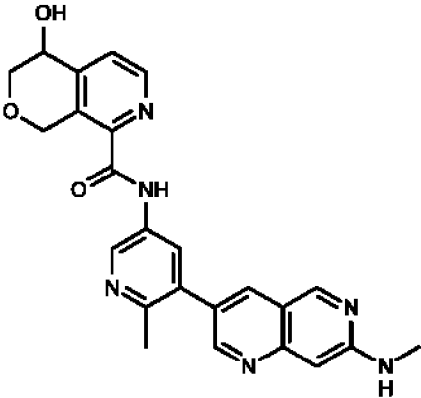
89	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)c2cc(C)nc3cc(C)nc23)C4=CC=CC=C4C(F)C(F)C</chem>
90	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)c2cc(C)nc3cc(C)nc23)C4=CC=CC=C4C(F)C(F)C</chem>
91	 <chem>Cc1ccc2nc(C)cc2c1NC(=O)c3cc(C)nc4cc(C)nc34)C(F)C(F)C</chem>
92	 <chem>Cc1ccc2nc(C)cc2c1NC(=O)c3cc(C)nc4cc(C)nc34)C(F)C(F)C</chem>

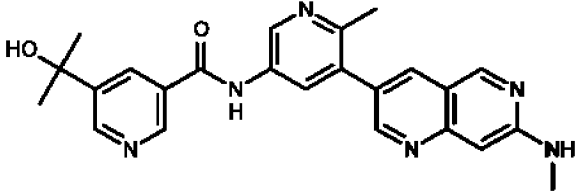
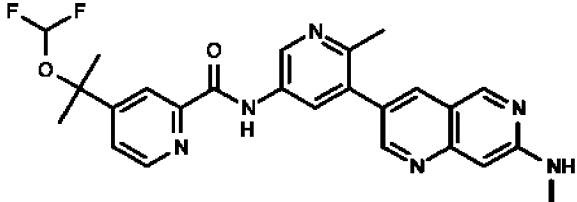
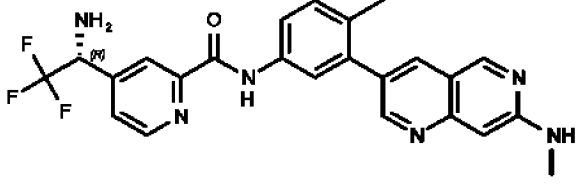
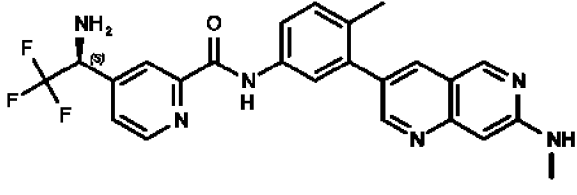
93	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)c2cc(C)ccc2Nc3cc(C)ccc3OC(F)F</chem>
94	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)c2cc(C)ccc2Nc3cc(C)ccc3OC(F)F</chem>
95	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)c2cc(C)ccc2Nc3cc(C)ccc3OC(F)F</chem>
96	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)c2cc(C)ccc2Nc3cc(C)ccc3OC(F)F</chem>

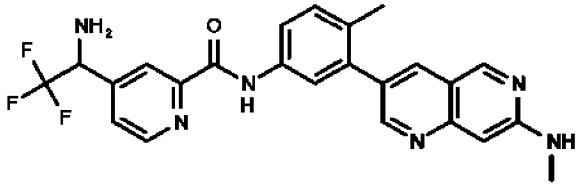
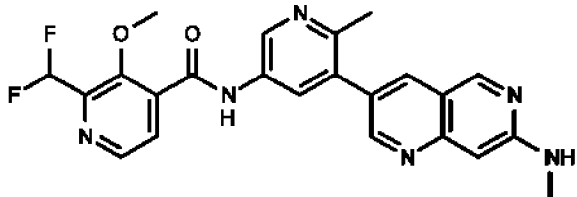
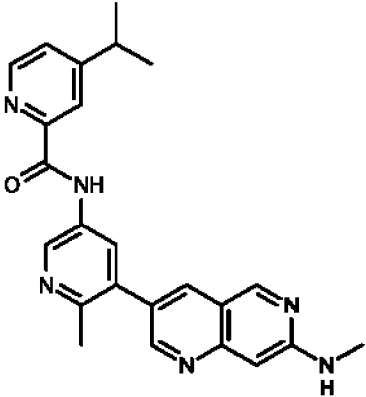
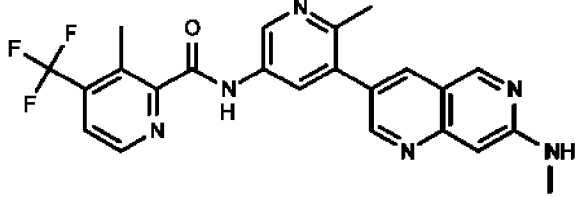
97	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(F)=C(C1=CC=NC=C1)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C3=CC=NC4=C3C=CC(=C4)NC</chem>
98	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(F)=C(C1=CC=NC=C1)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C3=CC=NC4=C3C=CC(=C4)NC</chem>
99	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)(C)C#N=C(C1=CC=NC=C1)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C(F)=C(C=C2)C3=CC=NC4=C3C=CC(=C4)NC</chem>
100	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(F)=C(C1=CC=NC=C1)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C3=CC=NC4=C3C=CC(=C4)NC</chem>

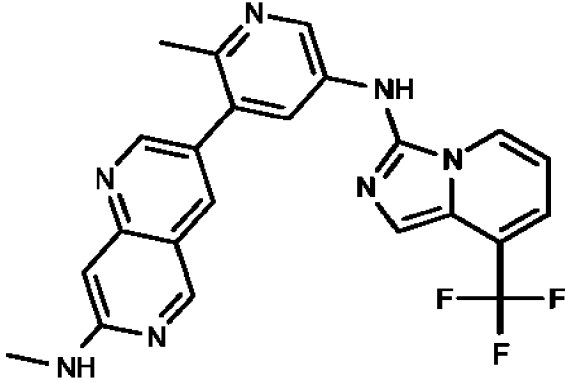
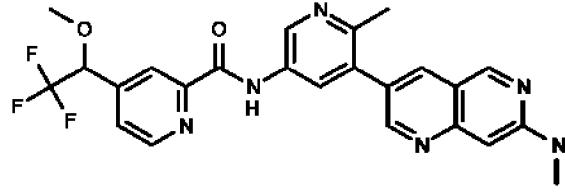
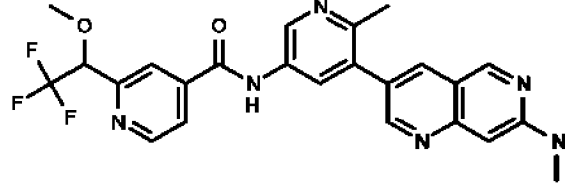
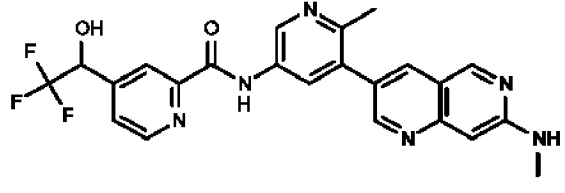
101	 <chem>CC1=CC=C(C=C1COP(=O)(C)C(F)F)C(=O)NC2=CC=C(C)N=C2C3=CC=NC4=C3N=CN=C4NI</chem>
102	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(F)C(C)(C)C)C(=O)NC2=CC=C(C)N=C2C3=CC=NC4=C3N=CN=C4NI</chem>
103	 <chem>CC1=CC=C(C=C1COC)C(C)C(C)C(=O)NC2=CC=C(C)N=C2C3=CC=NC4=C3N=CN=C4NI</chem>
104	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C)C(F)C(C)C(=O)NC2=CC=C(C)N=C2C3=CC=NC4=C3N=CN=C4NI</chem>

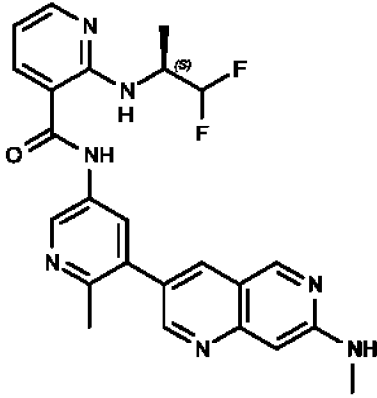
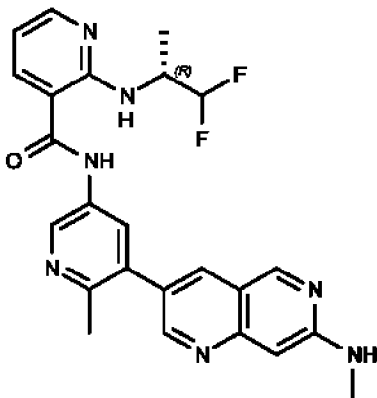
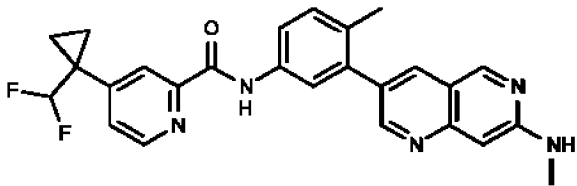
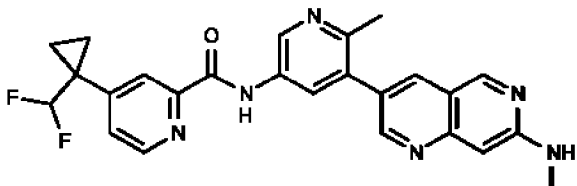
105	 <chem>CC1=CN=C(C=C1NC(=O)c2cc(C(F)(F)F)c(O)c2)c3cc4nc(N)nc4cc3</chem>
106	 <chem>CC1=CN=C(C=C1NC(=O)c2cc3c(nc2)OC3C)C</chem>
107	 <chem>CC1=CN=C(C=C1NC(=O)c2cc(C#N)cc2)c3cc4nc(N)nc4cc3</chem>
108	 <chem>CC1=CN=C(C=C1NC(=O)c2cc(C(F)(F)F)cc2)c3cc4nc(N)nc4cc3</chem>

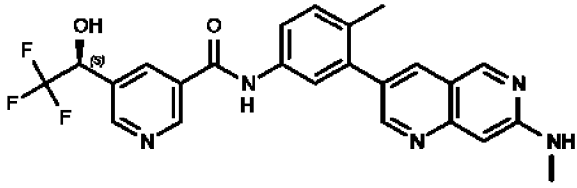
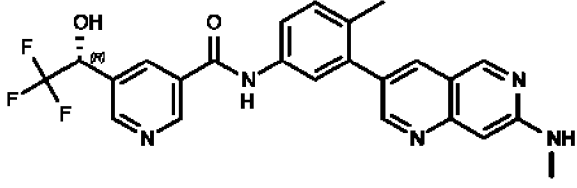
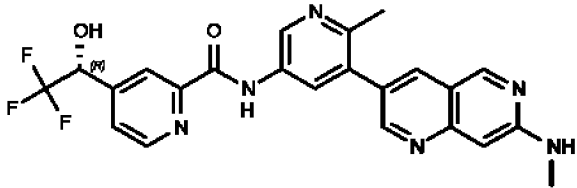
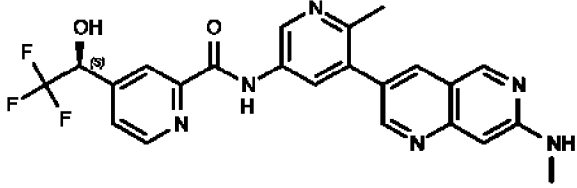
109	 <chem>CC(O)C1=CC=CN=C1C(=O)Nc2cc(C)cnc2-c3cc4c(ncn3C)N</chem>
110	 <chem>CC(O)C1=CC=CN=C1C(=O)Nc2cc(C)cnc2-c3cc4c(ncn3C)N</chem>
111	 <chem>CC1=CC=CN=C1C(=O)Nc2cc(C)cnc2-c3cc4c(ncn3C)C(F)C(F)O</chem>
112	 <chem>CN1C=CC2=C(N1)C=CC=C2C(=O)Nc3cc(C)cnc3-c4cc5c(ncn4)O</chem>

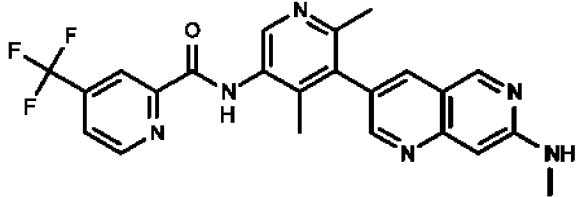
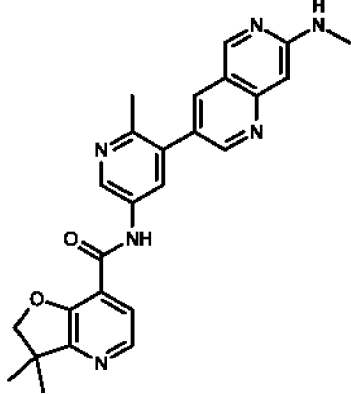
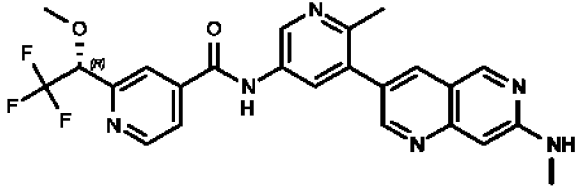
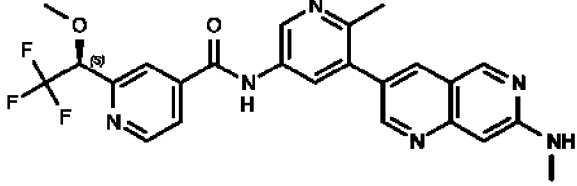
113	 <chem>CC1=CC=C(C(C)(C)O)N=C1NC(=O)N2=CC=C(C)N=C2c3cnc4c3n[nH]4</chem>
114	 <chem>CC1=CC=C(C(C)(C)OP(F)(F)F)N=C1NC(=O)N2=CC=C(C)N=C2c3cnc4c3n[nH]4</chem>
115	 <chem>CC1=CC=C(C(C)N)N=C1NC(=O)N2=CC=C(C)N=C2c3cnc4c3n[nH]4C(F)(F)C[C@H](N)C5=CC=CC=C5</chem>
116	 <chem>CC1=CC=C(C(C)N)N=C1NC(=O)N2=CC=C(C)N=C2c3cnc4c3n[nH]4C(F)(F)C[C@@H](N)C5=CC=CC=C5</chem>

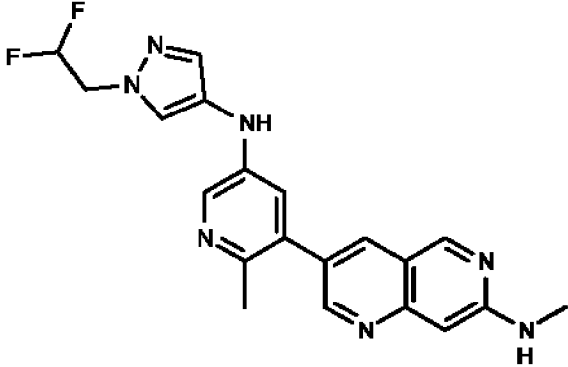
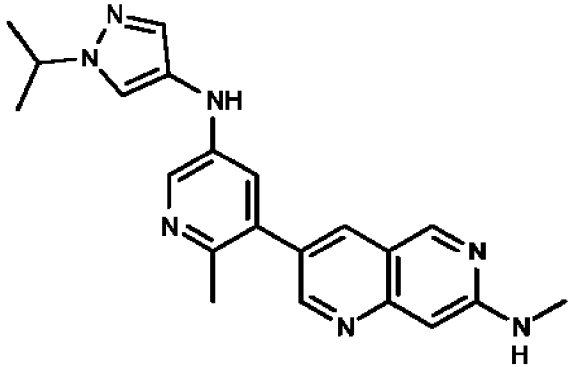
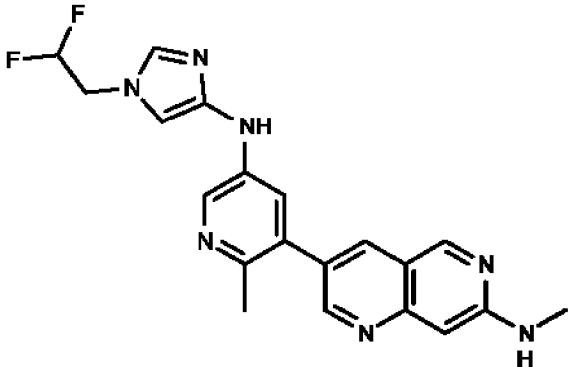
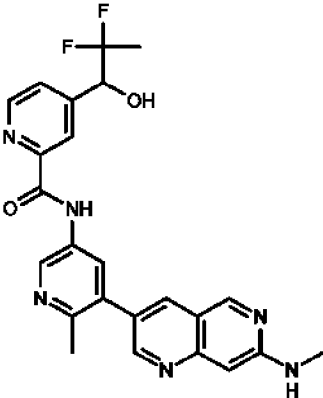
117	 <chem>NC1=CC=C(C=C1C(F)(F)F)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(NI)C=C3</chem>
118	 <chem>COc1cc(CF)ncn1C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(NI)C=C3</chem>
119	 <chem>CC(C)c1ccncc1C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(N)C=C3</chem>
120	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(F)(F)F)C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C3=CN=C(NI)C=C3</chem>

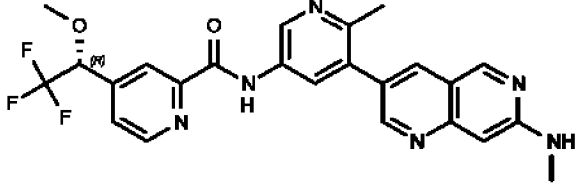
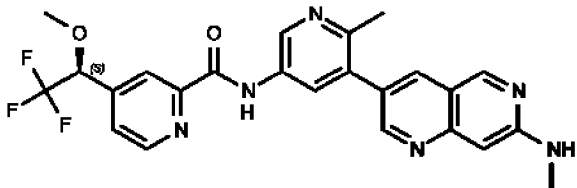
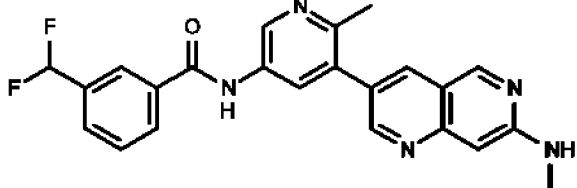
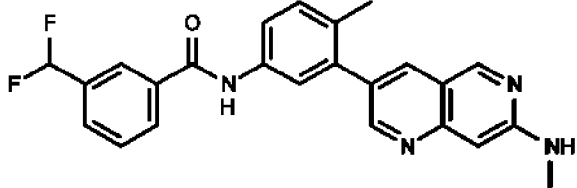
121	 <chem>CNc1ncnc2c1cnc2-c1ccn(c1)Nc1ccncc1C(F)(F)F</chem>
122	 <chem>CNc1nc2cnc1c2-c1ccn(c1)NC(=O)c1cc(C(F)(F)F)cnc1</chem>
123	 <chem>CNc1nc2cnc1c2-c1ccn(c1)NC(=O)c1cc(C(F)(F)F)cnc1</chem>
124	 <chem>CNc1nc2cnc1c2-c1cc(O)cnc1NC(=O)c1cc(C)ncc1</chem>

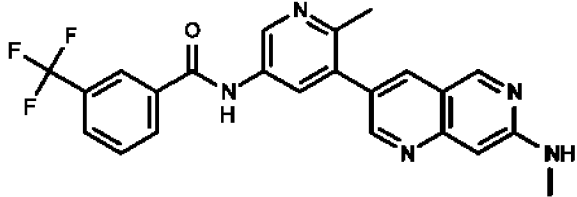
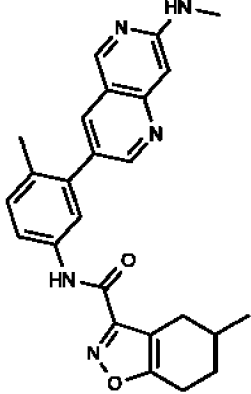
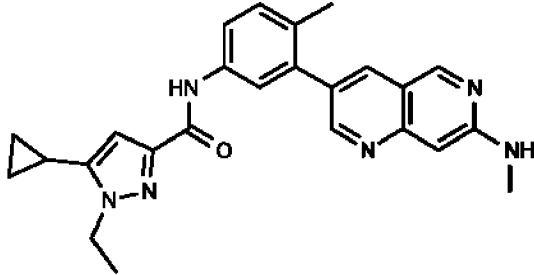
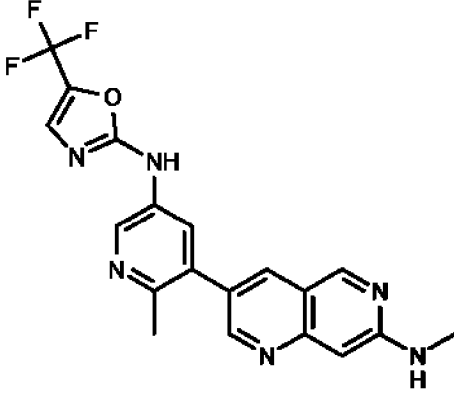
125	 <chem>Cc1nc2c(nc3c2cnc3N)nc4c1cnc4NC(=O)Nc5cc6c(nc7c5cnc7)nc6N[C@@H](C)F</chem>
126	 <chem>Cc1nc2c(nc3c2cnc3N)nc4c1cnc4NC(=O)Nc5cc6c(nc7c5cnc7)nc6N[C@H](C)F</chem>
127	 <chem>Cc1nc2c(nc3c2cnc3N)nc4c1cnc4NC(=O)Nc5cc6c(nc7c5cnc7)nc6N[C@@H](C1CC1)F</chem>
128	 <chem>Cc1nc2c(nc3c2cnc3N)nc4c1cnc4NC(=O)Nc5cc6c(nc7c5cnc7)nc6N[C@@H](C1CC1)F</chem>

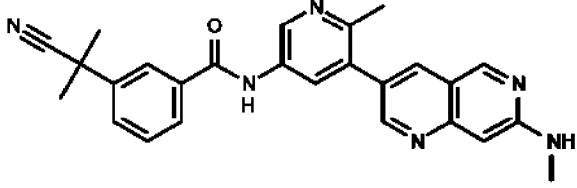
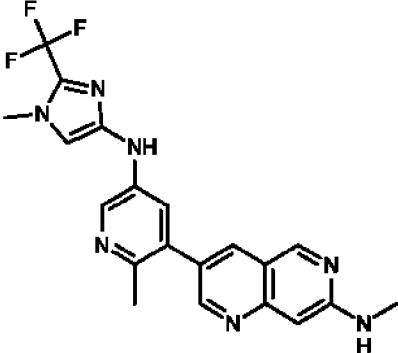
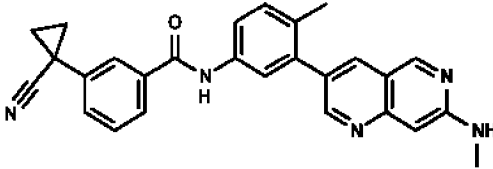
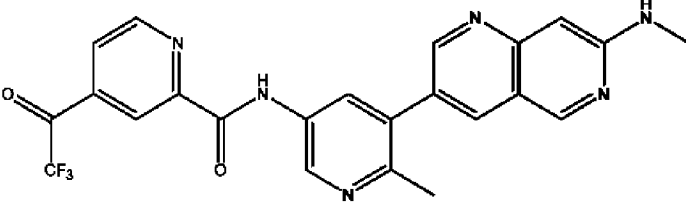
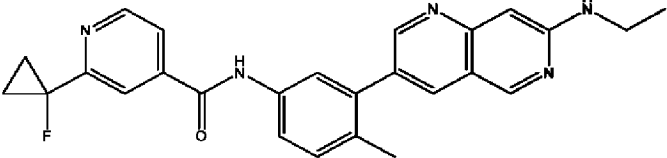
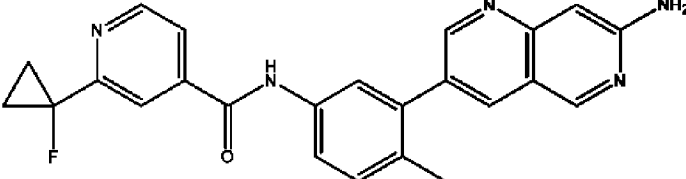
129	
130	
131	
132	

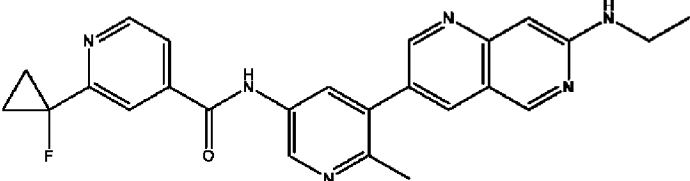
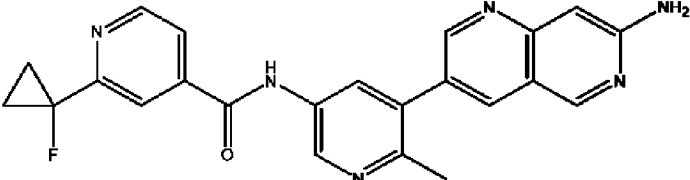
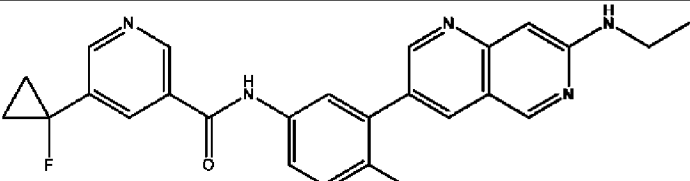
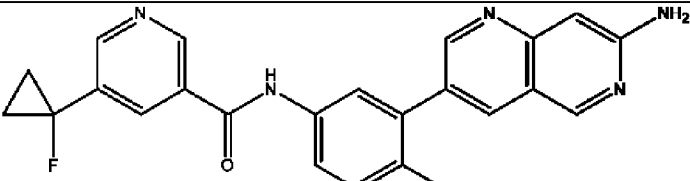
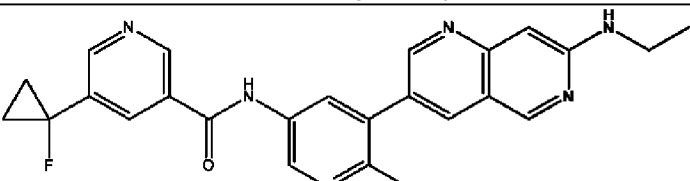
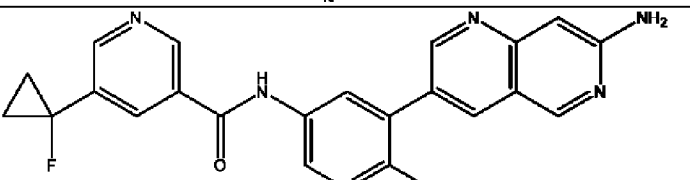
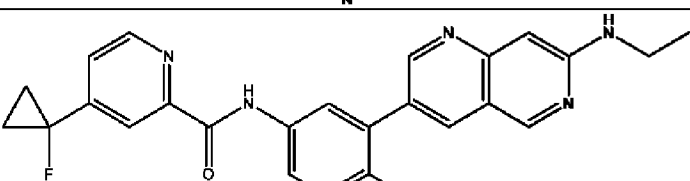
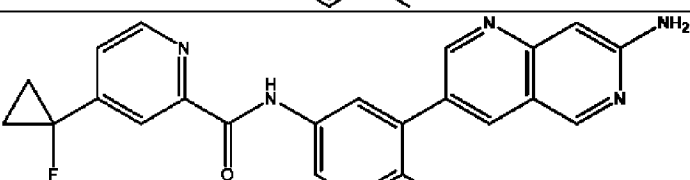
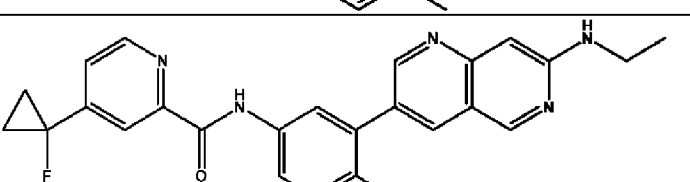
133	 <chem>Cc1cc(C)c(NC(=O)c2cc(F)(F)Fcn2)c3cc4nc(N)nc4cc3</chem>
134	 <chem>Cc1cc(C)c(NC(=O)c2c3ccncc3oc2)c4cc5nc(N)nc5cc4</chem>
135	 <chem>Cc1cc(C)c(NC(=O)c2cc(OC)c(F)c2)c3cc4nc(N)nc4cc3</chem>
136	 <chem>Cc1cc(C)c(NC(=O)c2cc(F)c(OC)c2)c3cc4nc(N)nc4cc3</chem>

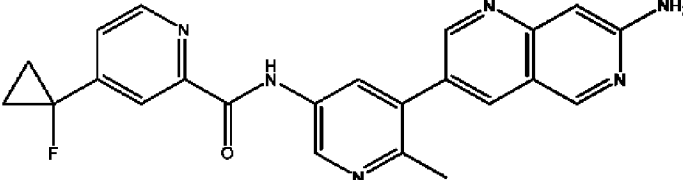
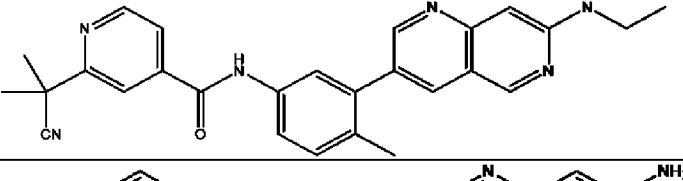
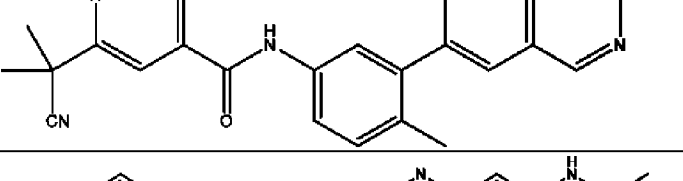
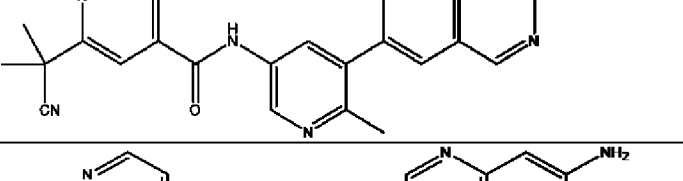
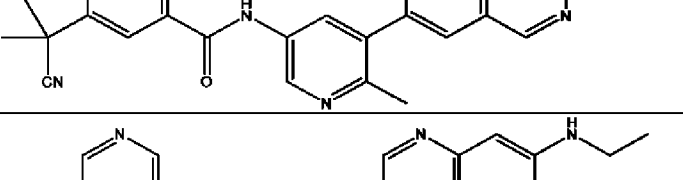
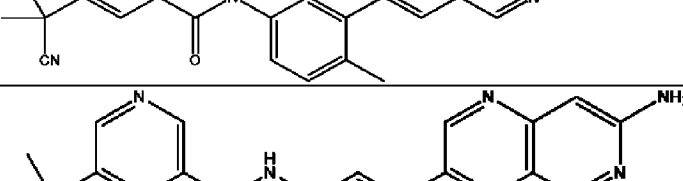
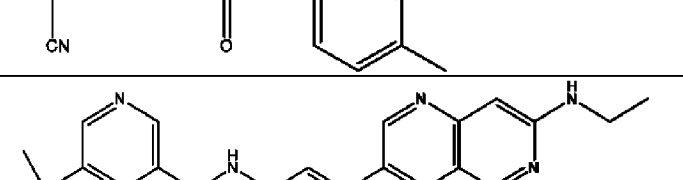
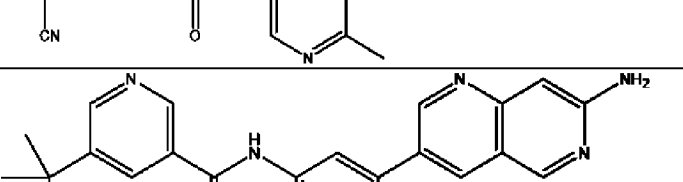
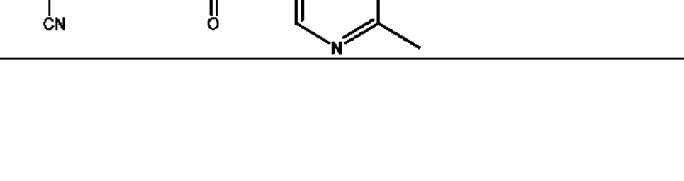
137	 <chem>Cc1cc(NC2=CN(C2)CC(F)F)cn1-c1ccc2nc(NC)nc2n1</chem>
138	 <chem>Cc1cc(NC2=CN(C2)C(C)C)cn1-c1ccc2nc(NC)nc2n1</chem>
139	 <chem>Cc1cc(NC2=CN(C2)CC(F)F)cn1-c1ccc2nc(NC)nc2n1</chem>
140	 <chem>Cc1cc(NC2=CN(C2)CC(F)C(O)C)cn1-c1ccc2nc(NC)nc2n1</chem>

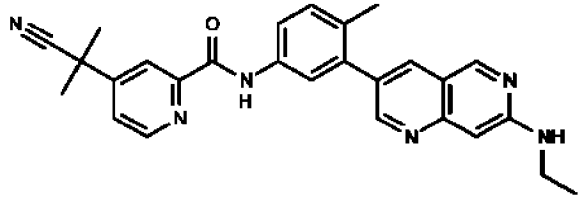
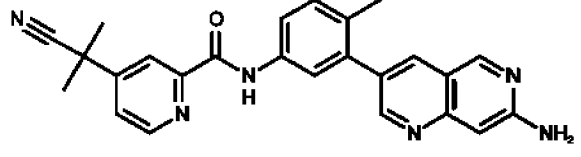
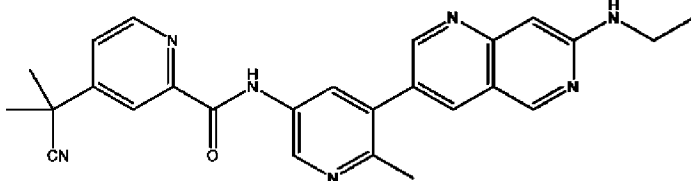
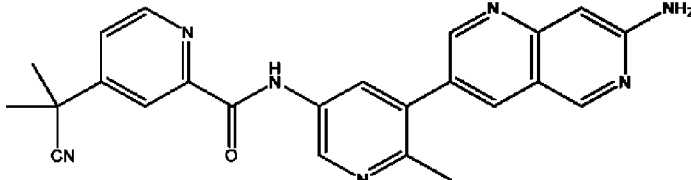
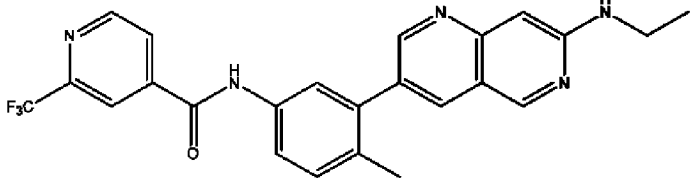
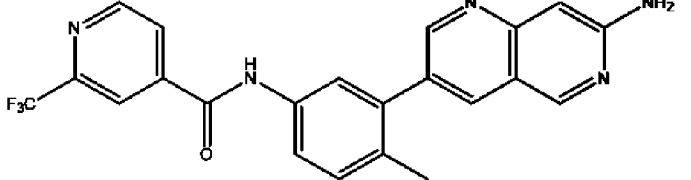
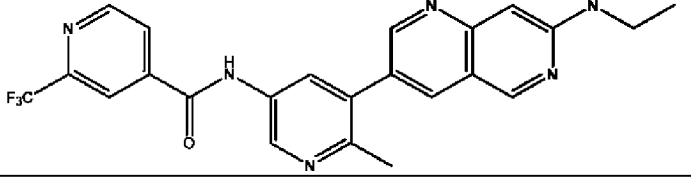
141	
142	
143	
144	

145	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)C(=O)Nc2cc(C)nc2-c3cc4nc(NI)cc4cn3</chem>
146	 <chem>Cc1ccc(NC(=O)c2c(C)cc3ncoc3n2)cc1-c4cc5nc(NI)cc5cn4</chem>
147	 <chem>CCN1C=C(C2CC2)N1C(=O)Nc3cc(C)nc3-c4cc5nc(NI)cc5cn4</chem>
148	 <chem>FC(F)(F)c1cnc(NC(=O)c2cc(C)nc2-c3cc4nc(NI)cc4cn3)o1</chem>

149	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)Nc2cc(C)nc3c2ncn3I)C(C)(C)C#N</chem>
150	 <chem>CNc1cnc2c1cnc2Nc3cc(C)nc3N4C=CN(C)C4C(F)(F)F</chem>
151	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)Nc2cc(C)nc3c2ncn3I)C2CC2#N</chem>
152	 <chem>CNc1cnc2c1cnc2C(=O)Nc3cc(C)nc3C(=O)c4ccncc4C(F)(F)F</chem>
153	 <chem>CCNc1cnc2c1cnc2C(=O)Nc3cc(C)nc3C(=O)c4ccncc4C5CC5F</chem>
154	 <chem>Nc1cnc2c1cnc2C(=O)Nc3cc(C)nc3C(=O)c4ccncc4C5CC5F</chem>

155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	

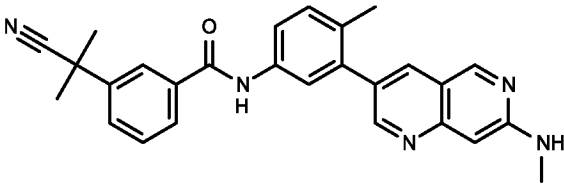
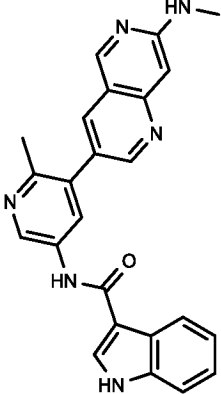
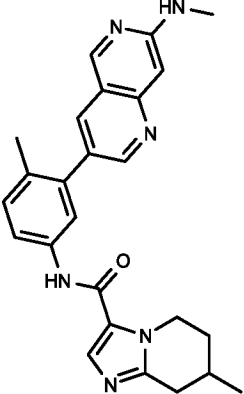
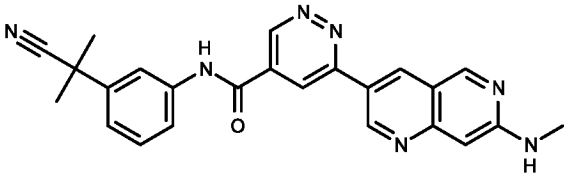
164	 <chem>Cc1cc(C(F)C2CC2)cnc1C(=O)Nc3cc(C)cnc3-c4ccc5cnc6c5cnc46N</chem>
165	 <chem>CCNc1ccc2cnc3ccccc23-c4cc(C)cnc4C(=O)Nc5cc(C)cnc5C(C)C#N</chem>
166	 <chem>Cc1cc(C(C)C#N)cnc1C(=O)Nc2cc(C)cnc2-c3ccc4cnc5c4cnc35N</chem>
167	 <chem>CCNc1ccc2cnc3ccccc23-c4cc(C)cnc4C(=O)Nc5cc(C)cnc5C(C)C#N</chem>
168	 <chem>Cc1cc(C(C)C#N)cnc1C(=O)Nc2cc(C)cnc2-c3ccc4cnc5c4cnc35N</chem>
169	 <chem>CCNc1ccc2cnc3ccccc23-c4cc(C)cnc4C(=O)Nc5cc(C)cnc5C(C)C#N</chem>
170	 <chem>Cc1cc(C(C)C#N)cnc1C(=O)Nc2cc(C)cnc2-c3ccc4cnc5c4cnc35N</chem>
171	 <chem>CCNc1ccc2cnc3ccccc23-c4cc(C)cnc4C(=O)Nc5cc(C)cnc5C(C)C#N</chem>
172	 <chem>Cc1cc(C(C)C#N)cnc1C(=O)Nc2cc(C)cnc2-c3ccc4cnc5c4cnc35N</chem>

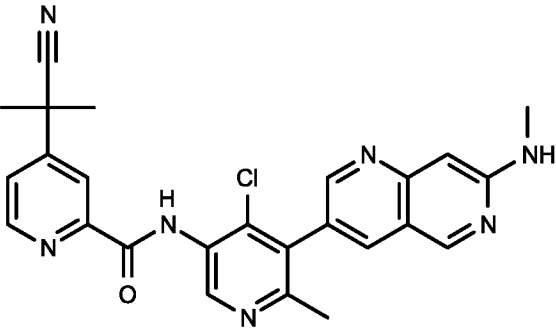
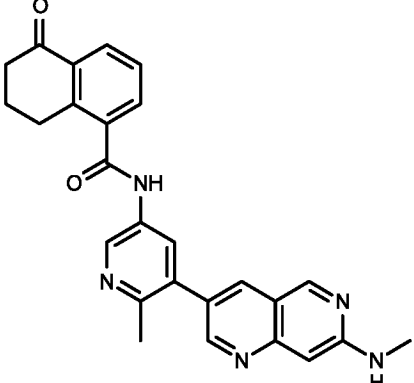
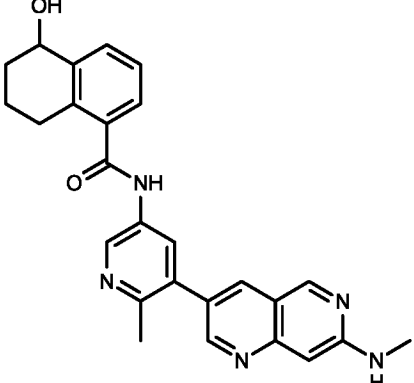
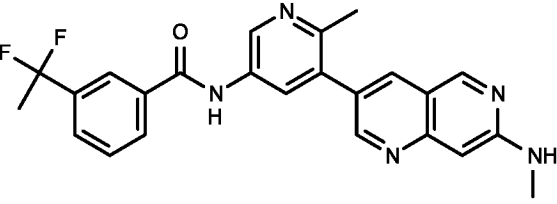
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	

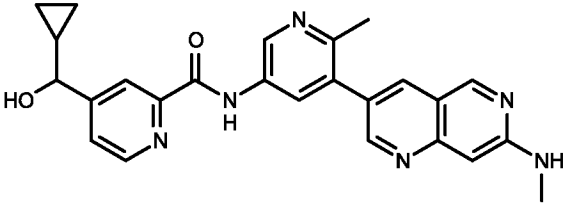
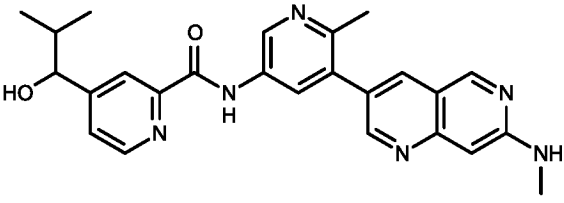
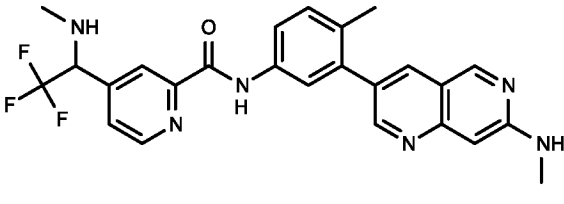
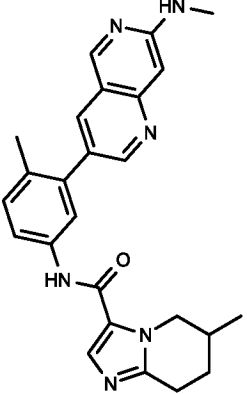
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	

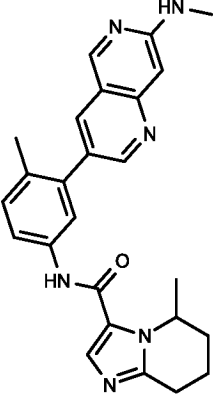
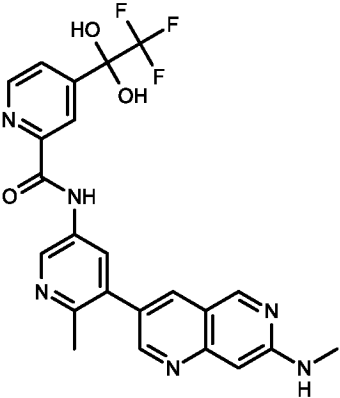
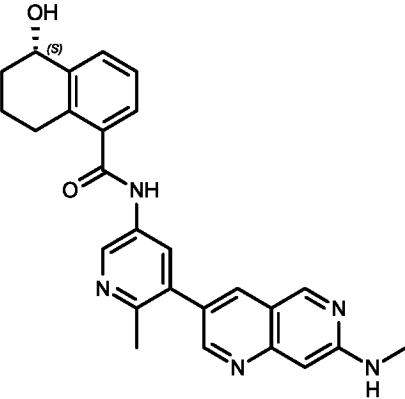
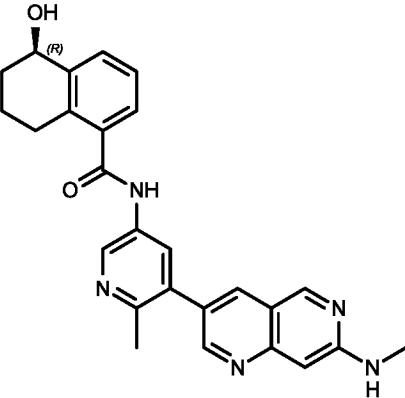
Таблица II

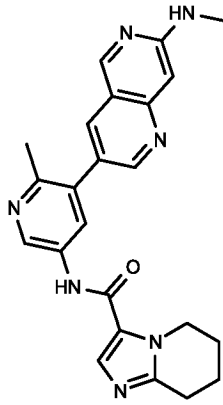
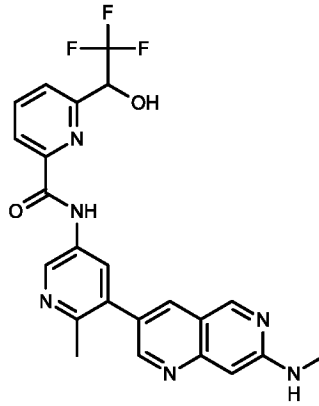
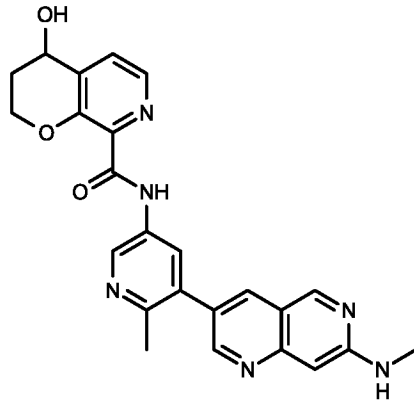
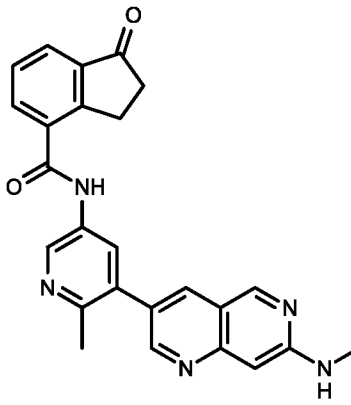
№ Соединения	Структура
189	<chem>CNc1nc2cc(C)cc2n1-c1ccc(cc1)NC(=O)Nc2cc(C)nc(C(F)F)c2</chem>
190	<chem>CNc1nc2cc(C)cc2n1-c1ccncc1-c2cc(C)nc(C(F)F)c2</chem>
191	<chem>CNc1nc2cc(C)cc2n1-c1ccncc1-c2ccc(cc2C#N)C3CC3</chem>
192	<chem>CNc1nc2cc(C)cc2n1-c1ccncc1-c2cc(C)nc(C#N)c2C(=O)Nc3cc(C)nc(C#N)c3</chem>

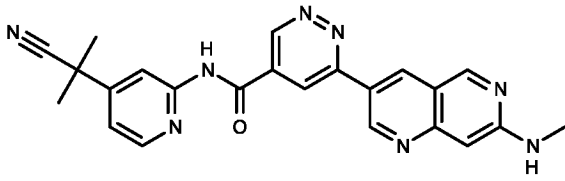
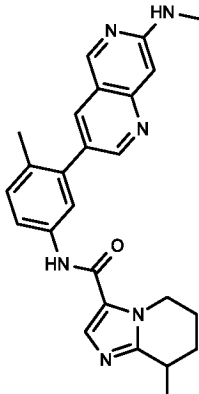
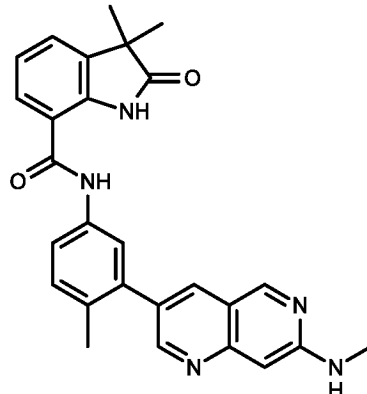
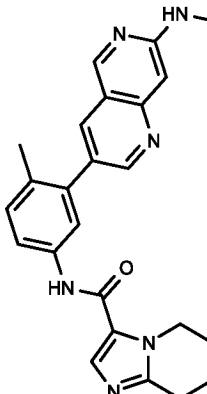
193	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)c2ccc(C(C)(C)C)cc2-c3ccc4nc(NC)ccn34</chem>
194	 <chem>Cc1nc(NC)cc2nc(C)cc12C(=O)Nc3c[nH]c4ccccc34</chem>
195	 <chem>Cc1nc(NC)cc2nc(C)cc12C(=O)Nc3cnc4c3CCN4C</chem>
196	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)c2ccncc2-c3ccc4nc(NC)ccn34</chem>

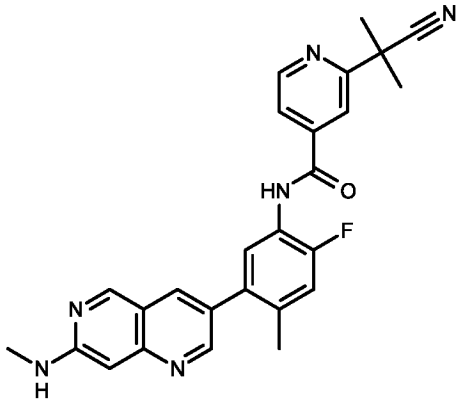
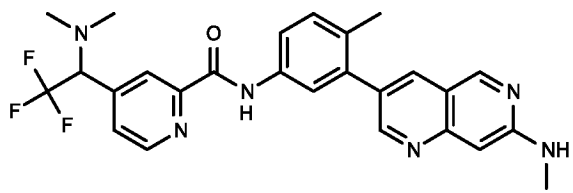
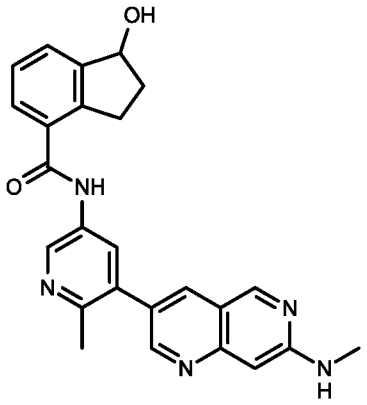
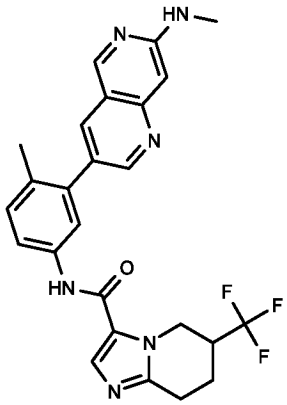
197	 <chem>CC(C)(C)C#Nc1ccncc1C(=O)Nc2cc(Cl)c(C)cn2-c3cc4nc(NC)nc4cc3</chem>
198	 <chem>Cc1ccncc1NC(=O)c2c3ccccc2C3=O-c4cc5nc(NC)nc5cc4</chem>
199	 <chem>Cc1ccncc1NC(=O)c2c3ccccc2C3O-c4cc5nc(NC)nc5cc4</chem>
200	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C(F)F)C1=O.Nc1cc2nc(NC)nc2cc1-c3ccncc3C</chem>

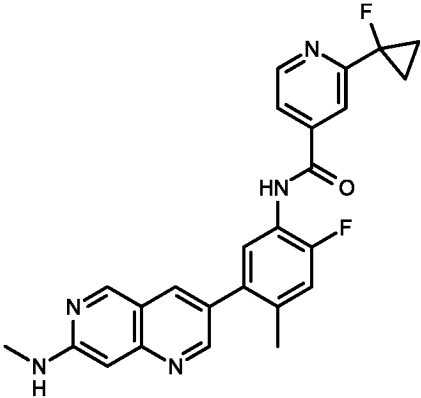
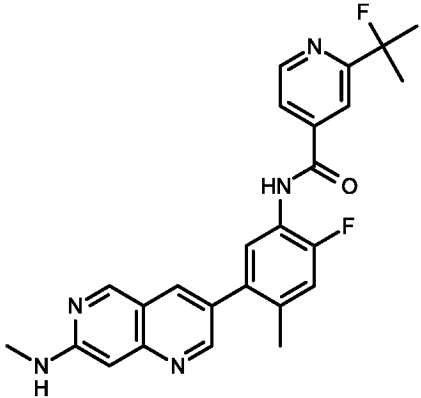
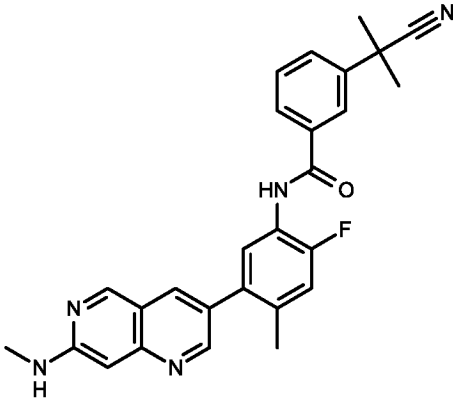
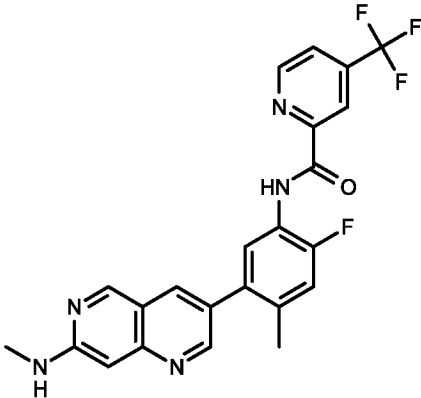
201	 <chem>CC1=CN=C(C=C1)C(=O)Nc2cc(C)nc(C2=CN3C=CN=C(NC)C=C3)C2</chem>
202	 <chem>CC(C)C(O)c1ccncc1C(=O)Nc2cc(C)nc(C2=CN3C=CN=C(NC)C=C3)C2</chem>
203	 <chem>CC1=CN=C(C=C1)C(=O)Nc2cc(C)nc(C2=CN3C=CN=C(NC)C=C3)C2C(F)(F)N(C)C</chem>
204	 <chem>CC1=CN=C2C(=CN=C12)C3=CC=C(C=C3)NC(=O)N4C=CN5C(=CN4)CC(C)C5</chem>

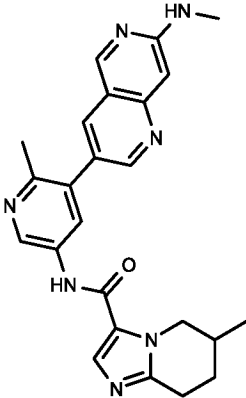
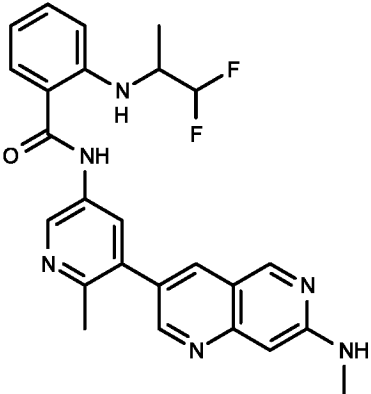
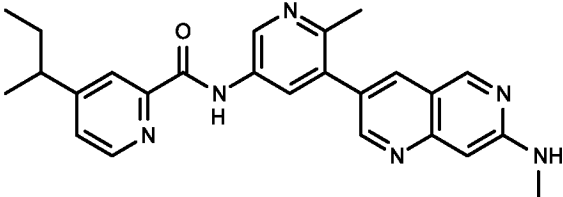
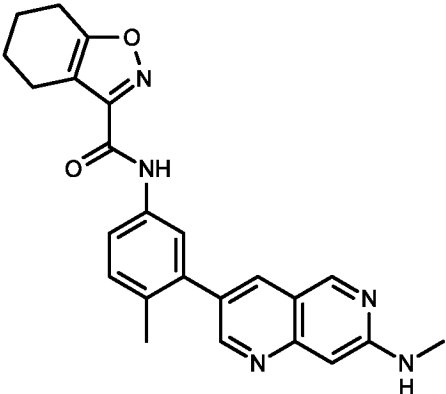
205	
206	
207	
208	

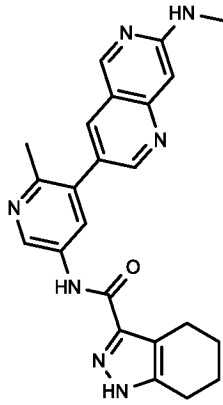
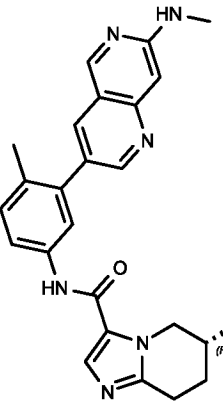
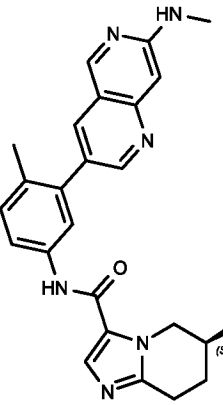
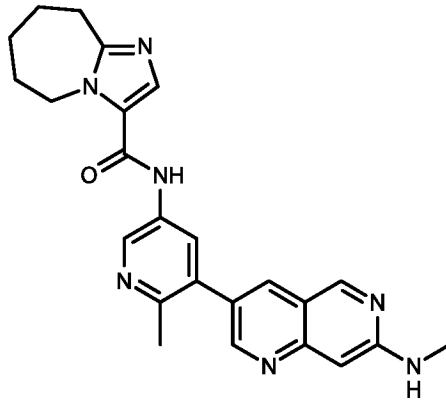
209	 <chem>Cc1cc(C)nc(CN)cc1-c1cc(C)c(C)cn1C(=O)Nc2cnc3c2CCCC3</chem>
210	 <chem>Cc1cc(C)nc(CN)cc1C(=O)Nc2cc(C)c(C)cn2C(O)CC(F)(F)F</chem>
211	 <chem>Cc1cc(C)nc(CN)cc1C(=O)Nc2cc(C)c(C)cn2C(O)c3cnc4c3CCCC4</chem>
212	 <chem>Cc1cc(C)nc(CN)cc1C(=O)Nc2cc(C)c(C)cn2C(=O)c3cnc4c3CCCC4</chem>

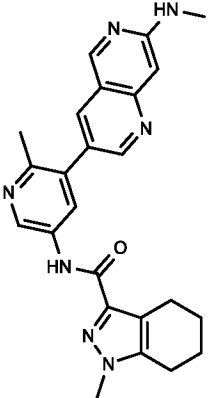
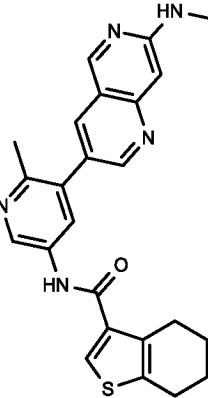
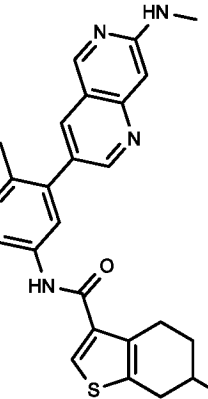
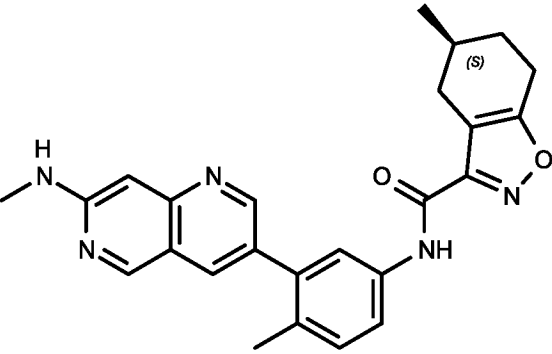
213	 <chem>CC(C)(C)C#Nc1ccncc1NC(=O)c2cc3nncc3cc2-c4ccc5ncn(C)c5c4</chem>
214	 <chem>CC1=CN2C(=N1)N(C)C=C2C(=O)Nc3ccc(C)cc3NC</chem>
215	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C2C(=N1)N(C)C=C2C(=O)Nc3ccc(C)cc3NC</chem>
216	 <chem>CC1=CN2C(=N1)N(C)C=C2C(=O)Nc3ccc(C)cc3NC</chem>

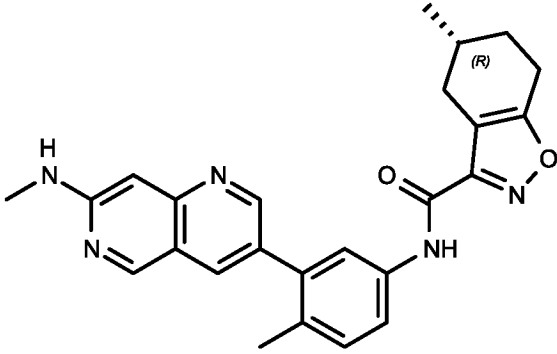
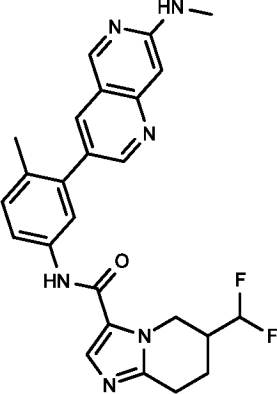
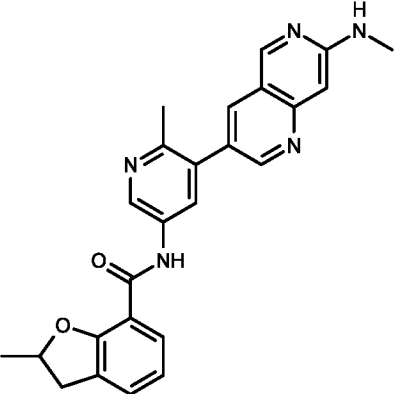
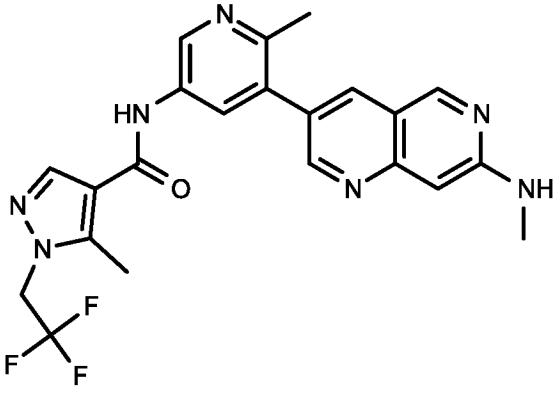
217	 <chem>CNc1nc2cc(ccn2c1)C(C)C(F)c3cc(C)cc(C#N)n3</chem>
218	 <chem>CNc1nc2cc(ccn2c1)C(C)C(NC(=O)c3ccc(C)cc3NC(C)C)C(F)F</chem>
219	 <chem>CNc1nc2cc(ccn2c1)C(C)C(NC(=O)c3cc(O)c4ccccc34)C5=CN=CN=C5</chem>
220	 <chem>CNc1nc2cc(ccn2c1)C(C)C(NC(=O)c3ccc(C)cc3NC(C)C)C(F)F</chem>

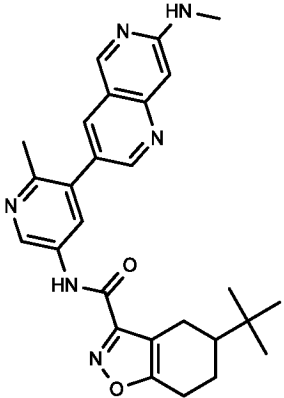
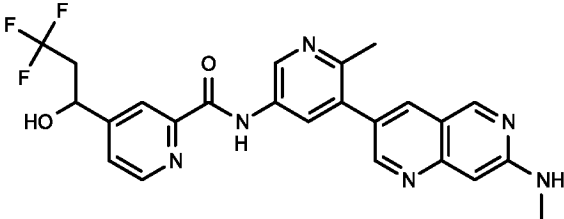
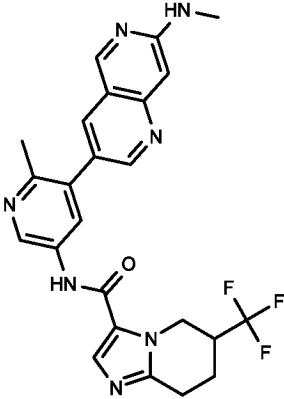
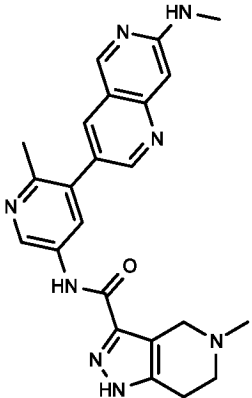
221	 <chem>CN(C)c1nc2cc(NC(=O)c3cc(C)c(F)c3c4ccn(C4)c5ccccc55)cc2n1</chem>
222	 <chem>CC(C)(C)c1ccn(C1)c2cc(NC(=O)c3cc(C)c(F)c3c4ccn(C4)c5ccccc55)cc2n1</chem>
223	 <chem>CC(C)(C)C#Nc1ccc(NC(=O)c2cc(C)c(F)c2c3ccn(C3)c4ccccc44)cc1</chem>
224	 <chem>CN(C)c1nc2cc(NC(=O)c3cc(C)c(F)c3c4ccn(C4)c5ccccc55)cc2n1</chem>

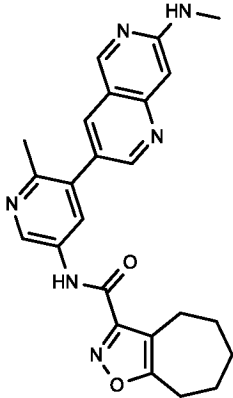
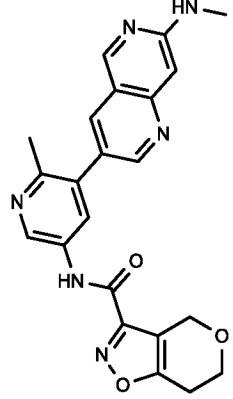
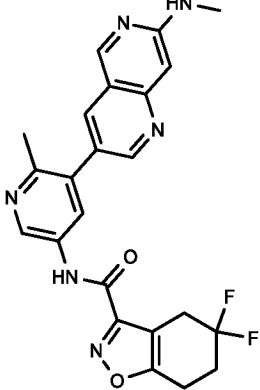
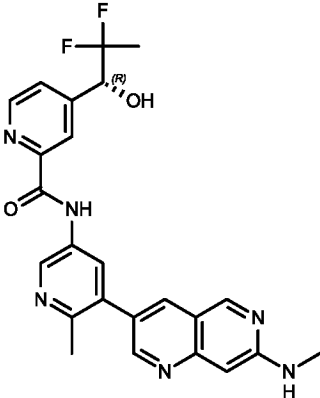
225	 <chem>CNc1ccncc1-c1ccncc1CNC(=O)c2cn3c2CCN3C</chem>
226	 <chem>CC(F)(F)FNc1ccccc1C(=O)Nc2cc(C)c3c2nc4c3nc(NC)cn4</chem>
227	 <chem>CNc1ccncc1-c2ccncc2CNC(=O)c3cc(C)c4c3nc(NC)cn4</chem>
228	 <chem>CNc1ccncc1-c2ccncc2CNC(=O)c3cc(C)ccc3c4oc5ccccc45</chem>

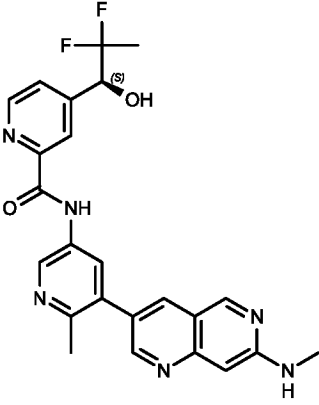
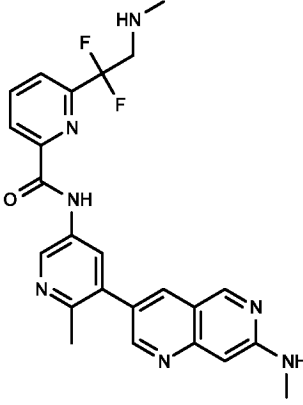
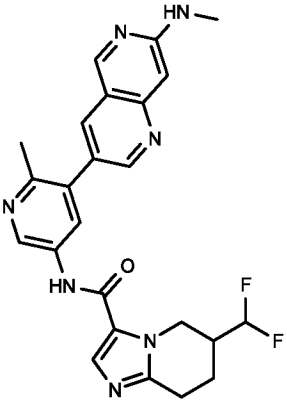
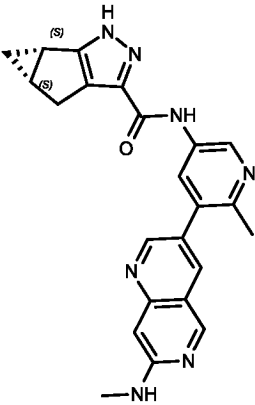
229	
230	
231	
232	

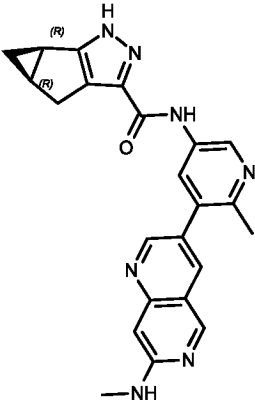
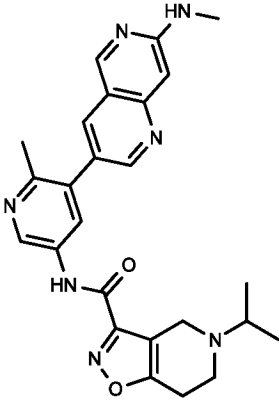
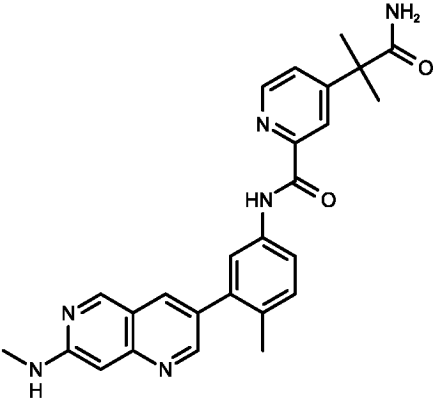
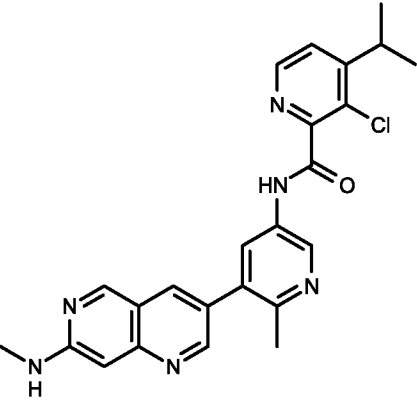
233	
234	
235	
236	

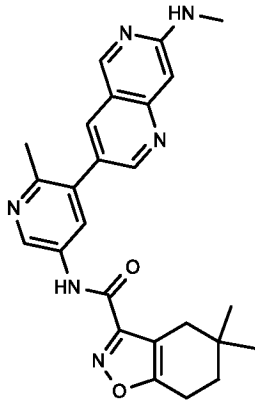
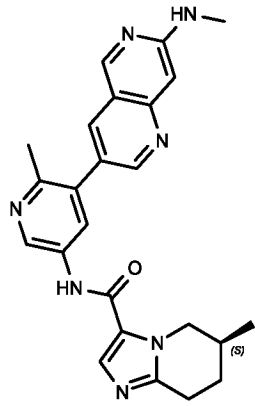
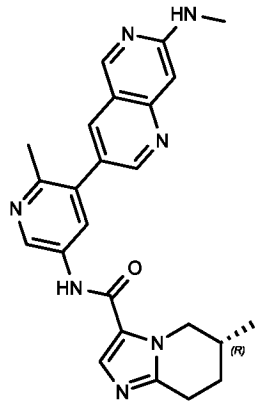
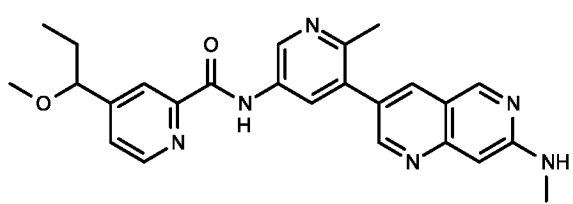
237	
238	
239	
240	

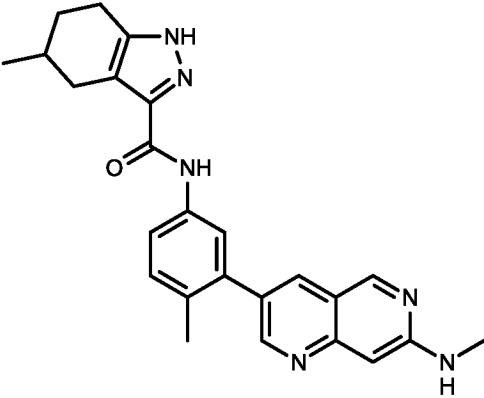
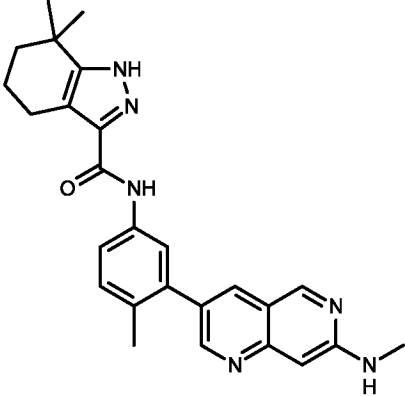
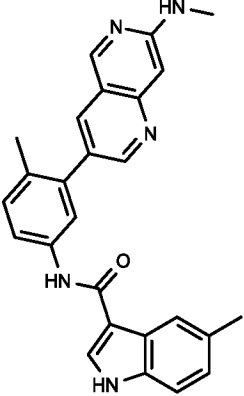
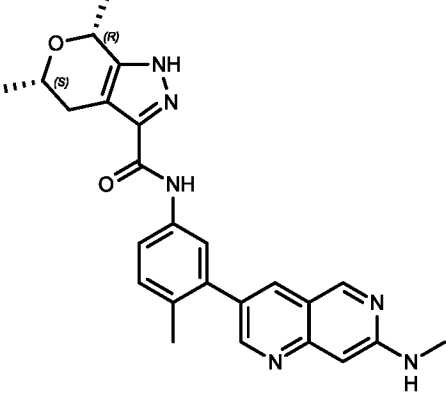
241	 <chem>Cc1nc(NC)nc1-c1cc2nc3c(c1)ocn3C(C)(C)C</chem>
242	 <chem>CC1=CN(C)C=C1NC(=O)c1cc(O)cc(C(F)(F)F)c1-c1cc2nc3c(c1)nc(NC)c3</chem>
243	 <chem>Cc1nc(NC)nc1-c1cc2nc3c(c1)ocn3C(F)(F)F</chem>
244	 <chem>Cc1nc(NC)nc1-c1cc2nc3c(c1)ocn3C</chem>

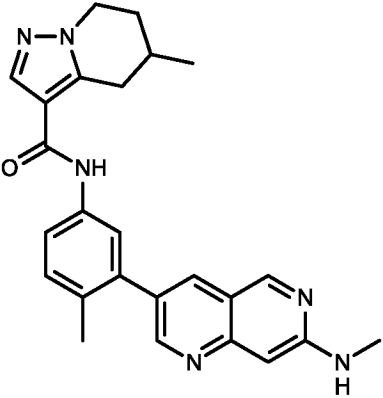
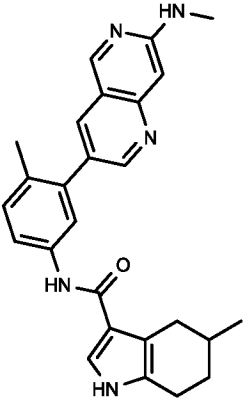
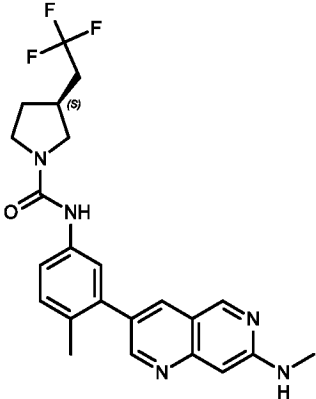
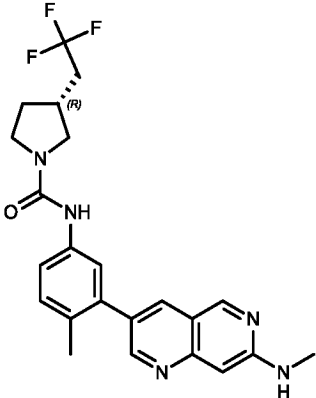
245	
246	
247	
248	

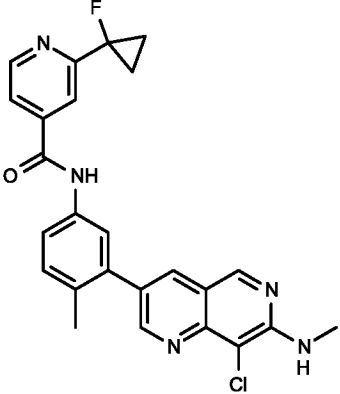
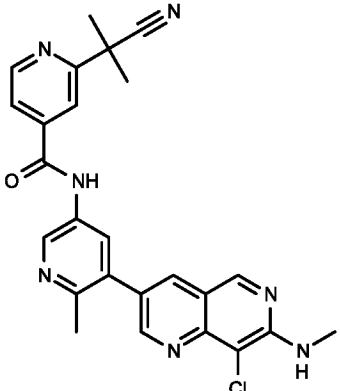
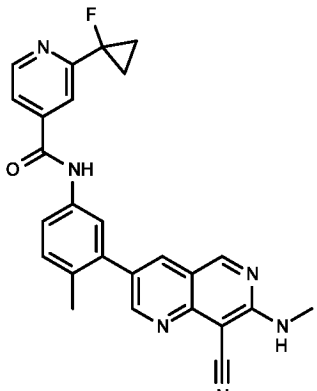
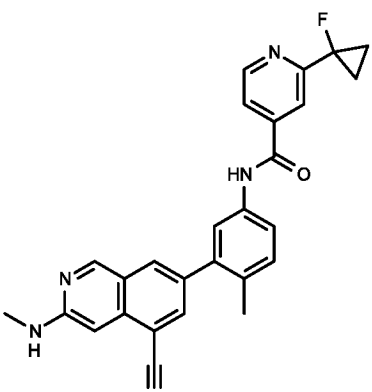
249	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C2=CC=CC=C2N3C=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)N[C@@H](C(F)(F)F)O</chem>
250	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C2=CC=CC=C2N3C=CC=C(C=C3)C(=O)N[C@@H](C(F)(F)F)CN</chem>
251	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C2=CC=CC=C2N3C=CC=C(C=C3)C(=O)N[C@@H]4C=CN5C=CC=C(C=C5)N4C(F)F</chem>
252	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C2=CC=CC=C2N3C=CC=C(C=C3)C(=O)N[C@@H]4C=CN5C=CC=C(C=C5)N4C(F)(F)F</chem>

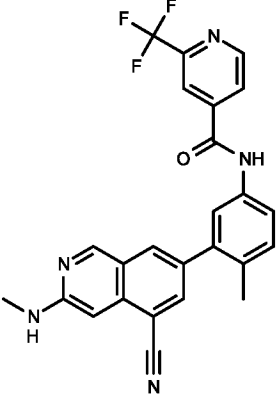
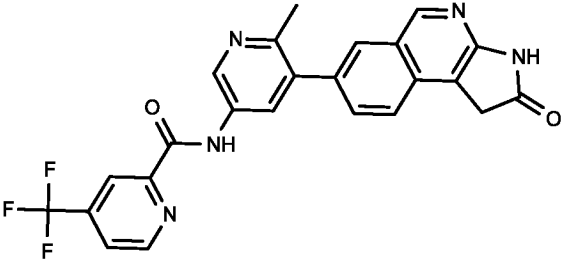
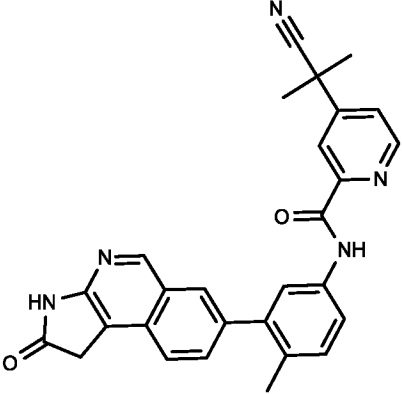
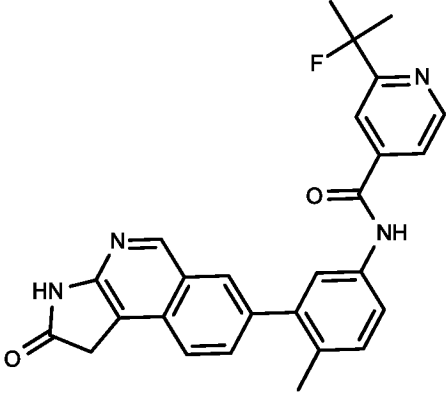
253	 <chem>Cc1cc(C23C4C=CN2C=C4)cc(=O)Nc1c5ccc(N)cn5</chem>
254	 <chem>Cc1cc(NC(=O)c2c3ccoc3n2)cc4c1nc5c4n[nH]5</chem>
255	 <chem>Cc1cc(NC(=O)c2cc(C(C)(C)C)cn2)cc3c1nc(N)cn3</chem>
256	 <chem>Cc1cc(NC(=O)c2cc(Cl)c(C)cn2)cc3c1nc(N)cn3</chem>

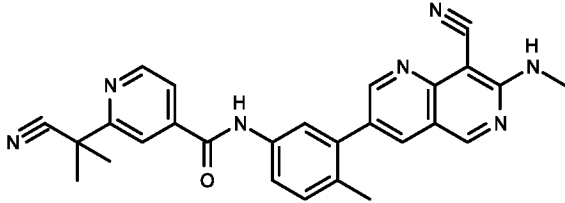
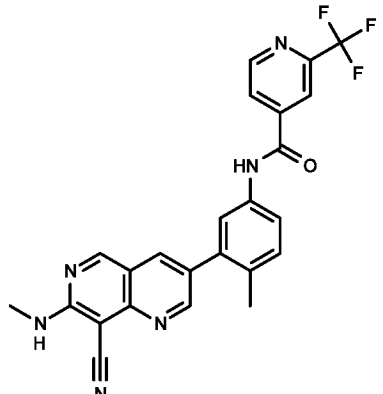
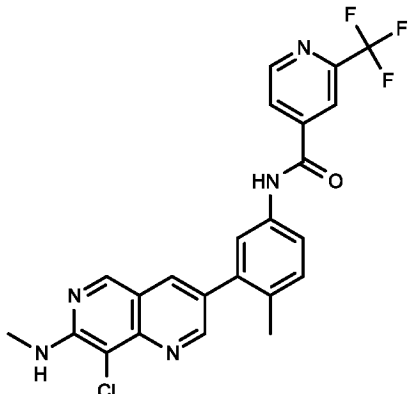
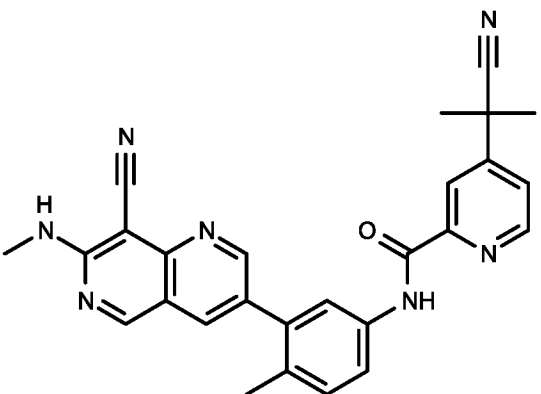
257	
258	
259	
260	

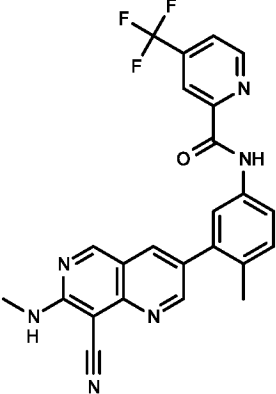
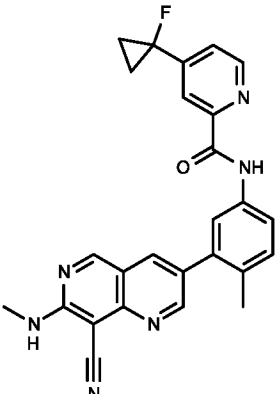
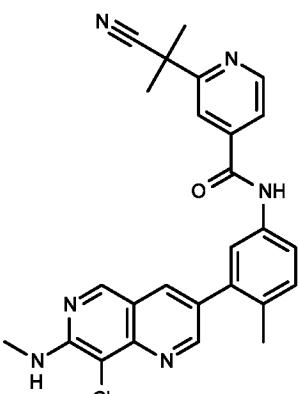
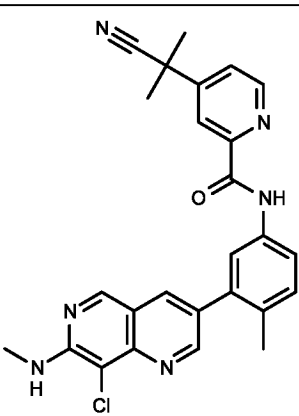
261	 <chem>Cc1ccc(cc1)C2=NNC2C(=O)Nc3ccc(C)cc3-c4ccc5nc(NC)cn45</chem>
262	 <chem>Cc1ccc(cc1)C2=NNC2(C)C(=O)Nc3ccc(C)cc3-c4ccc5nc(NC)cn45</chem>
263	 <chem>Cc1ccc2nc(NC)cn2-c1-c3ccc(C)c4[nH]c5ccccc345</chem>
264	 <chem>Cc1ccc(cc1)C2=NNC2C(=O)Nc3ccc(C)cc3-c4ccc5nc(NC)cn45</chem>

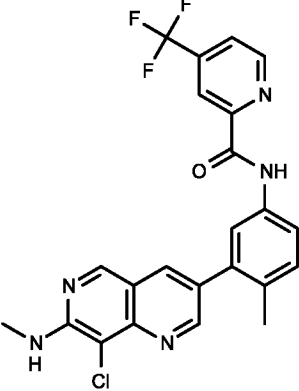
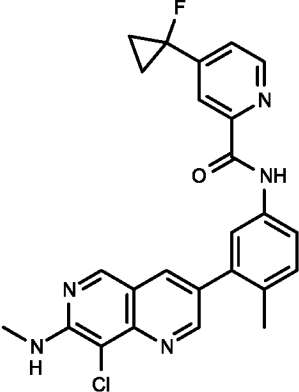
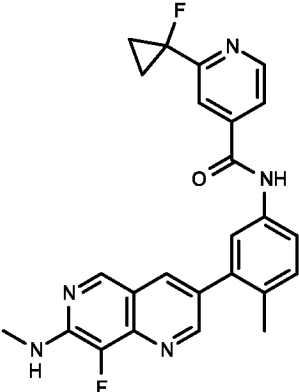
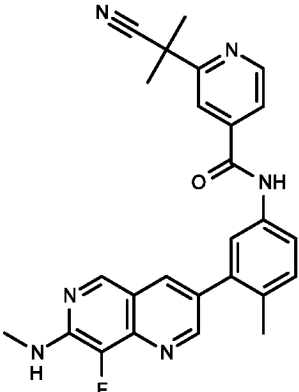
265	
266	
267	
268	

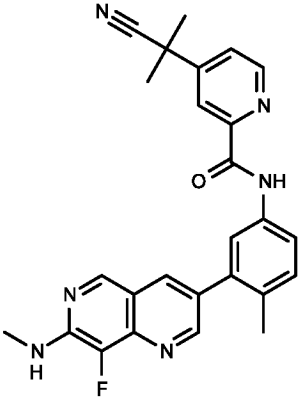
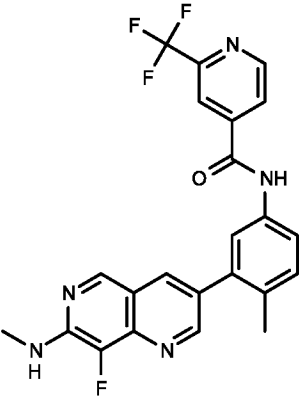
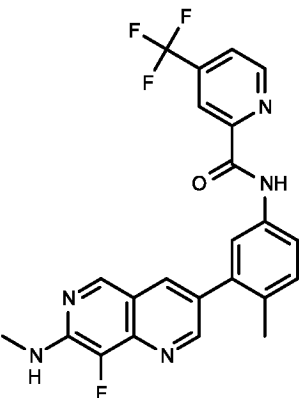
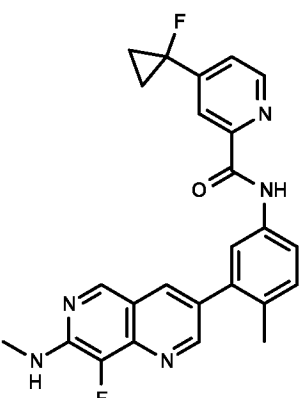
269	 <chem>CNc1nc2cc3cc(NC(=O)c4cc(C)cc4C5=CN(C6CC6)C=C5)cnc2n1Cl</chem>
270	 <chem>CNc1nc2cc3cc(NC(=O)c4cc(C)cc4C5=CN(C6CC6)C=C5)cnc2n1Cl</chem>
271	 <chem>CNc1nc2cc3cc(NC(=O)c4cc(C)cc4C5=CN(C6CC6)C=C5)cnc2n1ClC#N</chem>
272	 <chem>CNc1nc2cc3cc(NC(=O)c4cc(C)cc4C5=CN(C6CC6)C=C5)cnc2n1C#N</chem>

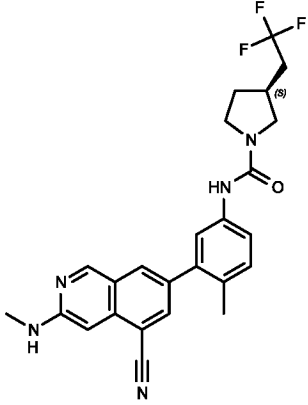
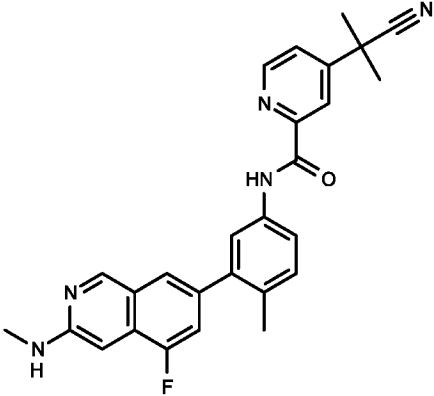
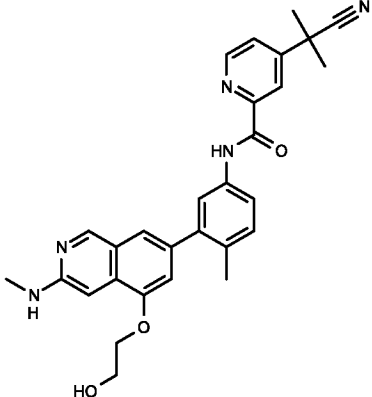
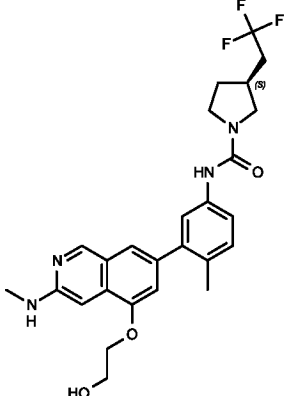
273	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C=C(C#N)C=C2C1-c1ccc(C)c(NC(=O)c2cc(C(F)(F)F)cn2)c1</chem>
274	 <chem>CN1C(=O)CC2=C1N=CN=C2-c1ccc(C)cc1NC(=O)c2cc(C(F)(F)F)cn2</chem>
275	 <chem>CC1(C)C(C#N)C=CN=C1NC(=O)c2ccc(C)cc2-c3ccc4c(c3)nc5c4[nH]c(=O)cn5</chem>
276	 <chem>CC1(C)C(F)C=CN=C1NC(=O)c2ccc(C)cc2-c3ccc4c(c3)nc5c4[nH]c(=O)cn5</chem>

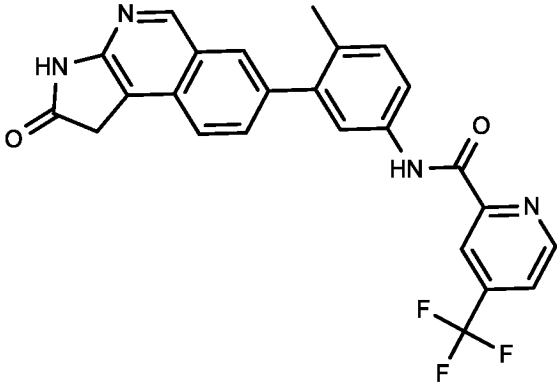
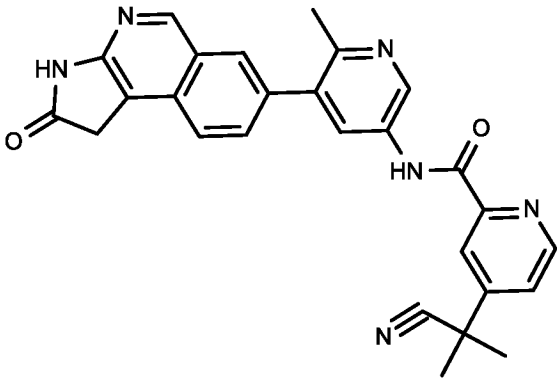
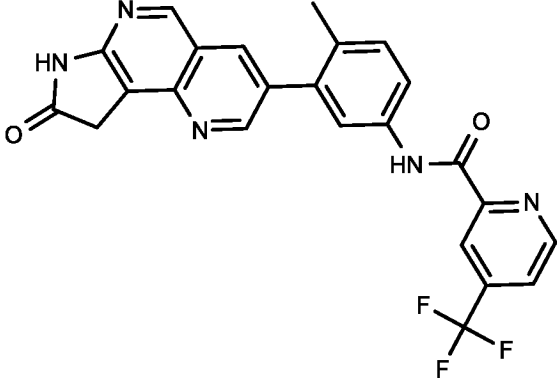
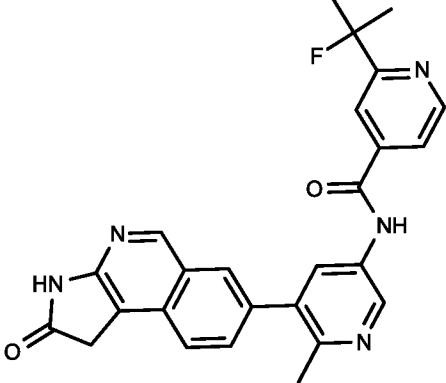
277	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2cc(C)nc(C#N)c2)c3cc(C)nc4c3nc(C#N)n4C</chem>
278	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2cc(F)c(F)c(F)n2)c3cc(C)nc4c3nc(C#N)n4C</chem>
279	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2cc(F)c(F)c(F)n2)c3cc(C)nc4c3nc(C#N)n4C(Cl)</chem>
280	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2cc(C)nc(C#N)c2)c3cc(C)nc4c3nc(C#N)n4C</chem>

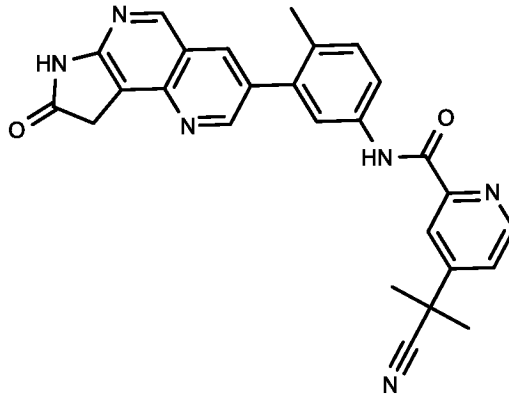
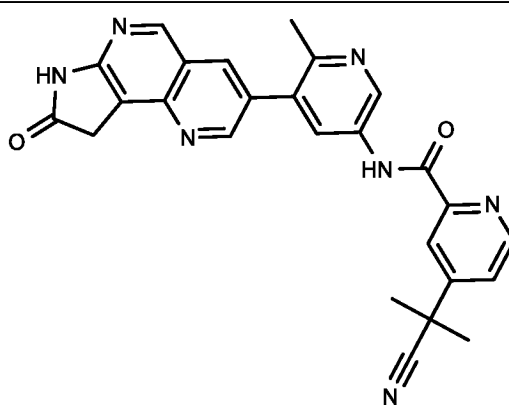
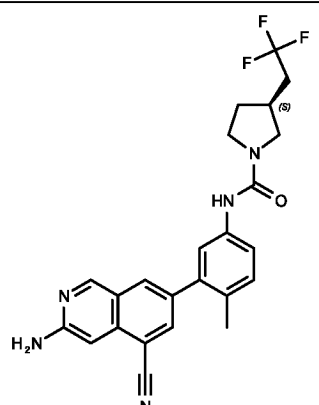
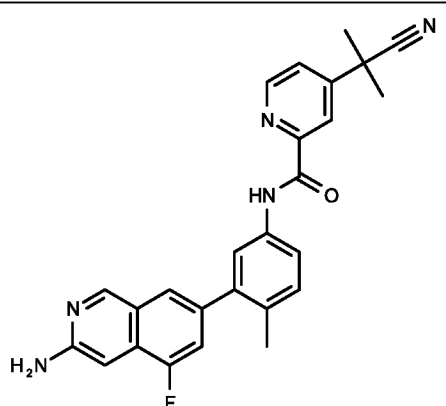
281	 <chem>CN(C)C1=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(C)C3NC(=O)c4cc(C(F)(F)F)cn4</chem>
282	 <chem>CN(C)C1=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(C)C3NC(=O)c4cc(C(F)C1CC1)cn4</chem>
283	 <chem>CN(C)C1=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(C)C3NC(=O)c4cc(C(C)(C)C#N)cn4Cl</chem>
284	 <chem>CN(C)C1=NC2=C(N1)C=CC=C2C3=CC=C(C)C3NC(=O)c4cc(C(C)(C)C#N)cn4Cl</chem>

285	 <chem>CN(C)C1=NC=C(C=C1Cl)-C2=CC=C(C=C2)NC(=O)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>
286	 <chem>CN(C)C1=NC=C(C=C1Cl)-C2=CC=C(C=C2)NC(=O)C3=CC=C(C=C3)C(F)C4CC4</chem>
287	 <chem>CN(C)C1=NC=C(C=C1F)-C2=CC=C(C=C2)NC(=O)C3=CC=C(C=C3)C(F)C4CC4</chem>
288	 <chem>CN(C)C1=NC=C(C=C1F)-C2=CC=C(C=C2)NC(=O)C3=CC=C(C=C3)C(C)(C)C#N</chem>

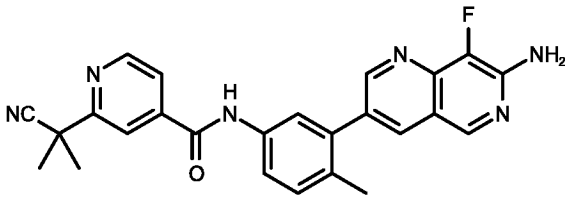
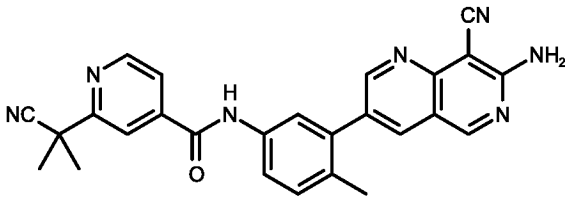
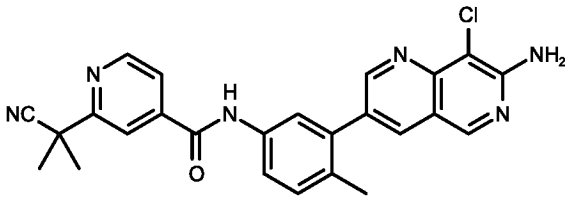
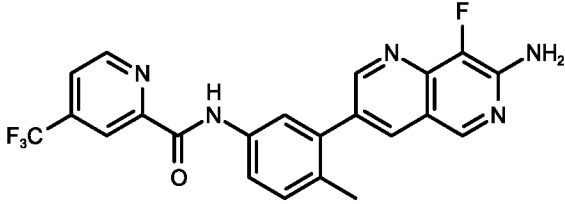
289	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2ccncc2C3=CC=C(C)C3C#N)C4=CC=C(C)C4C5=CN=C(C=C5)N(C)F</chem>
290	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2ccncc2C(F)(F)F)C3=CC=C(C)C3C4=CC=C(C)C4C5=CN=C(C=C5)N(C)F</chem>
291	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2ccncc2C(F)(F)F)C3=CC=C(C)C3C4=CC=C(C)C4C5=CN=C(C=C5)N(C)F</chem>
292	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2ccncc2C3CC3F)C4=CC=C(C)C4C5=CC=C(C)C5N(C)F</chem>

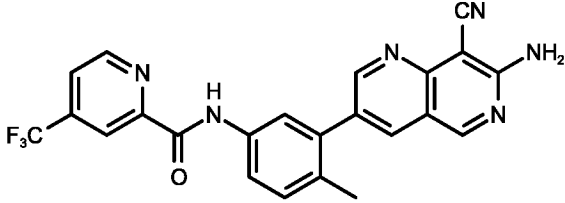
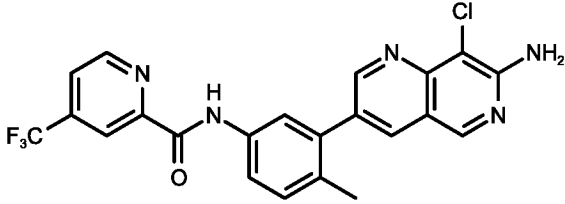
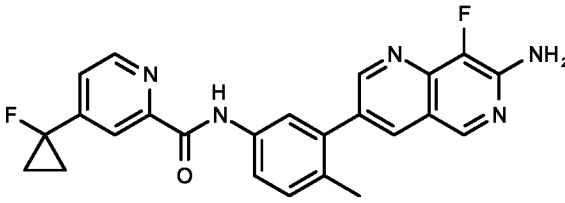
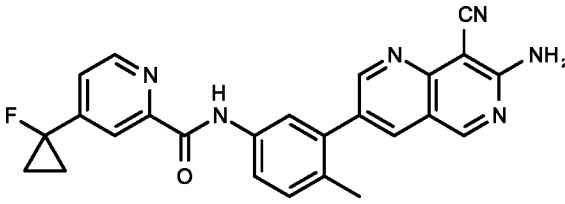
293	 <chem>CNc1nc2cc(cc2n1)C#Nc3ccc(cc3)C4CCN(C4)C(F)(F)F</chem>
294	 <chem>CNc1nc2cc(cc2n1)Fc3ccc(cc3)C4=CN(C=C4)C#N</chem>
295	 <chem>CNc1nc2cc(cc2n1)Fc3ccc(cc3)C4=CN(C=C4)C#NCCO</chem>
296	 <chem>CNc1nc2cc(cc2n1)Fc3ccc(cc3)C4CCN(C4)C(F)(F)FCCO</chem>

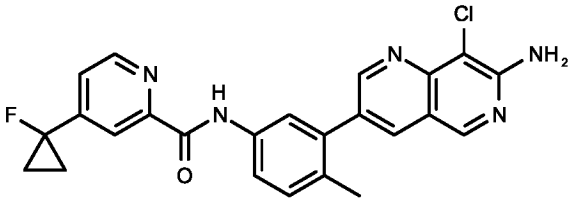
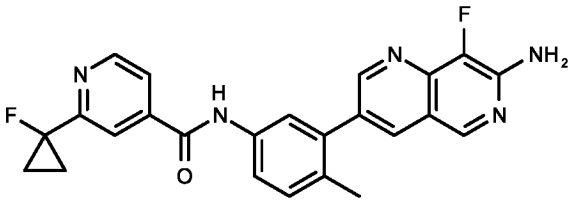
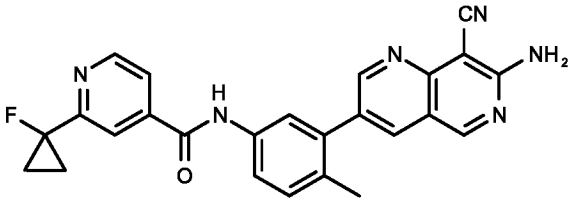
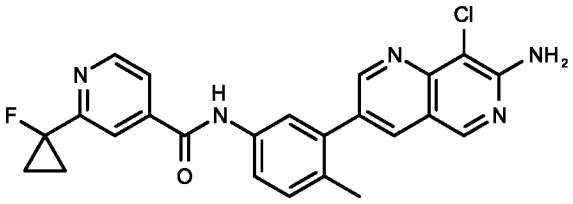
297	
298	
299	
300	

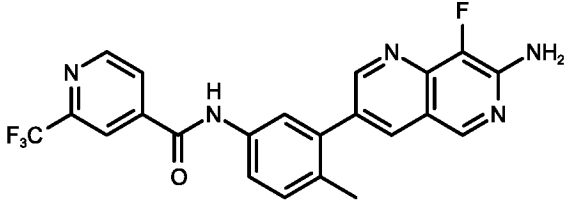
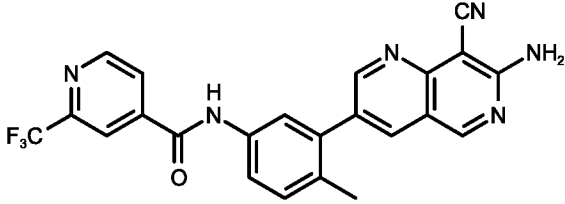
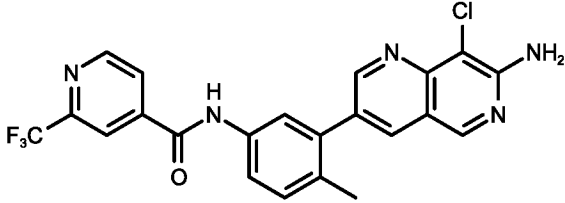
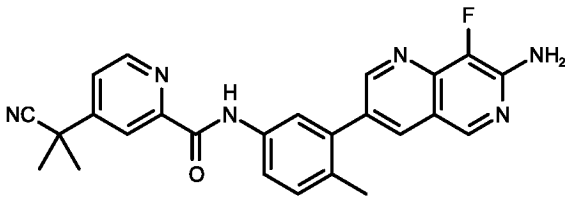
301	
302	
303	
304	

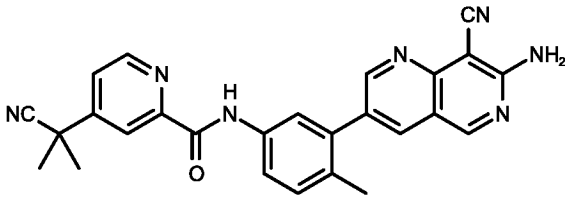
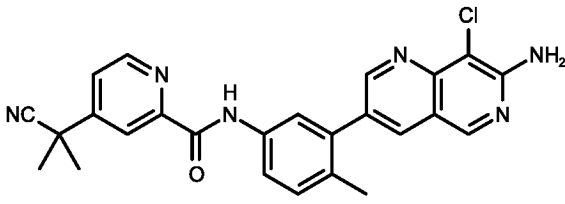
305	<p>Chemical structure 305: A quinoline ring system with an amino group (H_2N) at position 6, a hydroxyethyl ether ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$) at position 7, and a 4-(tert-butylcyano)phenylamino group ($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3-\text{C}\equiv\text{N}$) at position 8.</p>
306	<p>Chemical structure 306: A quinoline ring system with an amino group (H_2N) at position 6, a hydroxyethyl ether ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$) at position 7, and a 4-(2-(difluoromethyl)pyrrolidin-1-yl)phenylamino group ($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_4\text{H}_7-\text{CF}_2$) at position 8.</p>
307	<p>Chemical structure 307: A quinoline ring system with an amino group (H_2N) at position 6, a cyano group ($\text{C}\equiv\text{N}$) at position 7, and a 4-(2-(trifluoromethyl)pyridin-5-yl)phenylamino group ($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CF}_3$) at position 8.</p>
308	<p>Chemical structure 308: A quinoline ring system with an amino group (H_2N) at position 6, a cyano group ($\text{C}\equiv\text{N}$) at position 7, and a 4-(2-(2-fluorocyclopropyl)pyridin-5-yl)phenylamino group ($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{C}_3\text{H}_5\text{F}$) at position 8.</p>

309	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2ccn(C(C)(C)C)c2)c3cc4nc(N)c(F)c4n3</chem>
310	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2ccn(C(C)(C)C)c2)c3cc4nc(N)c(C#N)c4n3</chem>
311	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2ccn(C(C)(C)C)c2)c3cc4nc(N)c(Cl)c4n3</chem>
312	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2cc(C(F)(F)F)cn2)c3cc4nc(N)c(F)c4n3</chem>

313	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)c2cc(F)(F)Fcc2)c3cc4nc(C#N)c(N)c4n3</chem>
314	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)c2cc(F)(F)Fcc2)c3cc4nc(Cl)c(N)c4n3</chem>
315	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)c2cc(FC3CC3)cc2)c3cc4nc(F)c(N)c4n3</chem>
316	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)c2cc(FC3CC3)cc2)c3cc4nc(C#N)c(N)c4n3</chem>

317	 <chem>Cc1cccc(NC(=O)c2cc(C3CC3)ncc2)c1-c4ccc5nc(N)c(Cl)cn45</chem>
318	 <chem>Cc1cccc(NC(=O)c2cc(C3CC3)ncc2)c1-c4ccc5nc(N)c(F)cn45</chem>
319	 <chem>Cc1cccc(NC(=O)c2cc(C3CC3)ncc2)c1-c4ccc5nc(N)c(C#N)cn45</chem>
320	 <chem>Cc1cccc(NC(=O)c2cc(C3CC3)ncc2)c1-c4ccc5nc(N)c(Cl)cn45</chem>

321	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)c2ccncc2C(F)(F)F)c3cc4nc(N)c(F)cn4n3</chem>
322	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)c2ccncc2C(F)(F)F)c3cc4nc(C#N)c(N)n4n3</chem>
323	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)c2ccncc2C(F)(F)F)c3cc4nc(Cl)c(N)n4n3</chem>
324	 <chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)c2cc(C(C)(C)C)nn2)c3cc4nc(N)c(F)cn4n3</chem>

325	
326	

[0220] В некоторых вариантах реализации указанное соединение проявляет ингибирующую активность в отношении мутации класса II или мутации класса III.

[0221] В некоторых вариантах реализации указанное соединение проявляет ингибирующую активность в отношении мутации класса II или мутации класса III, которая выше, чем у сопоставимого агента (например, энкофафениба), согласно измерению значения IC_{50} .

[0222] В некоторых вариантах реализации соединение проявляет ингибирующую активность в отношении мутации класса II или мутации класса III, которая более чем в три раза, более чем в четыре раза, более чем в пять раз или более чем в десять раз выше, чем у сопоставимого агента (например, энкофафениба), согласно измерению значения IC_{50} .

[0223] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой изотопное производное (например, изотопно меченное соединение) любого из соединений, раскрытых в настоящем документе.

[0224] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в Таблице I или Таблице II, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0225] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в Таблице I или Таблице II.

[0226] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в Таблице I, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0227] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в Таблице I.

[0228] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в Таблице II, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0229] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в Таблице II.

[0230] Понимают, что указанное изотопное производное может быть получено с использованием любого из множества способов, известных в данной области техники. Например, изотопное производное, как правило, может быть получено путем проведения процедур, раскрытых на Схемах и/или в Примерах, описанных в настоящем документе, путем замены реагента, не меченого изотопом, на реагент, меченый изотопом.

[0231] В некоторых вариантах реализации изотопное производное представляет собой меченое дейтерием соединение.

[0232] В некоторых вариантах реализации изотопное производное представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений Формул, раскрытых в настоящем документе.

[0233] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений, описанных в Таблице I или Таблице II, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0234] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений, описанных в Таблице I или Таблице II.

[0235] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений, описанных в Таблице I, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0236] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений, описанных в Таблице I.

[0237] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений, описанных в Таблице II, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0238] В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой

меченое дейтерием соединение любого из соединений, описанных в Таблице П.

[0239] Понимают, что меченое дейтерием соединение содержит атом дейтерия, имеющий содержание дейтерия, которое по существу больше, чем естественное содержание дейтерия, которое составляет 0,015%.

[0240] В некоторых вариантах реализации меченое дейтерием соединение имеет коэффициент обогащения дейтерием для каждого атома дейтерия по меньшей мере 3500 (включение 52,5% дейтерия на каждый атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (включение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (включение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (включение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (включение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (включение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (включение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (включение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (включение 99,5% дейтерия). В настоящем документе термин «коэффициент обогащения дейтерием» означает соотношение между содержанием дейтерия и естественным содержанием дейтерия.

[0241] Понимают, что указанное меченое дейтерием соединение может быть получено с использованием любого из множества способов, известных в данной области техники. Например, меченое дейтерием соединение, как правило, может быть получено путем проведения процедур, описанных на Схемах и/или в Примерах, описанных в настоящем документе, путем замены реагента, не меченого дейтерием, на меченый дейтерием реагент.

[0242] Соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, содержащие вышеупомянутый атом(ы) дейтерия, входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, замещение дейтерием (т.е., ^2H) может приводить к определенным терапевтическим преимуществам, связанным с большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке.

[0243] Во избежание неопределенности следует понимать, что если в данном описании группа определена как «описанная в настоящем документе», указанная группа охватывает первое встречающееся и наиболее широкое определение, а также любое и каждое из конкретных определений для такой группы.

[0244] Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения согласно настоящему изобретению представляет собой, например, соль присоединения кислоты соединения согласно настоящему изобретению, которая является достаточно основной, например, солью присоединения кислоты, например, с неорганической или органической кислотой, например, соляной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной, метансульфоновой или малеиновой кислотой. Кроме того,

подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения согласно настоящему изобретению, которая является достаточно кислой, представляет собой соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция или магния, соль аммония или соль с органическим основанием, которое обеспечивает фармацевтически приемлемый катион, например, соль с метиламином, диметиламином, диэтиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

[0245] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению и любые их фармацевтически приемлемые соли содержат стереоизомеры, смеси стереоизомеров, полиморфы всех изомерных форм указанных соединений.

[0246] В настоящем документе термин «изомерия» означает соединения, которые имеют идентичные молекулярные формулы, но отличаются последовательностью связывания своих атомов или расположением своих атомов в пространстве. Изомеры, отличающиеся расположением атомов в пространстве, называются «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга, называют «диастереоизомерами», а стереоизомеры, которые не являются наложенными друг на друга зеркальными отражениями, называют «энантиомерами» или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащая равные количества отдельных энантиомерных форм противоположной хиральности, называется «рацемической смесью».

[0247] В настоящем документе термин «хиральный центр» относится к атому углерода, связанному с четырьмя неидентичными заместителями.

[0248] В настоящем документе термин «хиральный изомер» обозначает соединение по меньшей мере с одним хиральным центром. Соединения с более чем одним хиральным центром могут существовать либо в виде отдельного диастереомера, либо в виде смеси диастереомеров, называемой «диастереомерной смесью». Когда присутствует один хиральный центр, стереоизомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией (R или S) этого хирального центра. Абсолютная конфигурация относится к расположению в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, ранжируют в соответствии с документом *Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog*. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

[0249] В настоящем документе термин «геометрический изомер» означает диастереомеры, которые обязаны своим существованием затрудненному вращению вокруг двойных связей

или циклоалкильного линкера (например, 1,3-циклобутил). Эти конфигурации различаются в своих названиях префиксами цис- и транс- или Z и E, которые указывают на то, что группы находятся на одной или противоположной стороне двойной связи в молекуле в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

[0250] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению могут быть изображены в виде различных хиральных изомеров или геометрических изомеров. Также следует понимать, что когда соединения имеют хиральные изомерные или геометрические изомерные формы, предполагается, что все изомерные формы включены в объем настоящего изобретения, и наименование соединений не исключает каких-либо изомерных форм, при этом следует понимать, что не все изомеры могут иметь одинаковый уровень активности.

[0251] Следует понимать, что структуры и другие соединения, обсуждаемые в настоящем изобретении, включают все их атропные изомеры. Также следует понимать, что не все атропные изомеры могут иметь одинаковый уровень активности.

[0252] В настоящем документе термин «атропные изомеры» представляет собой тип стереоизомера, в котором атомы двух изомеров по-разному расположены в пространстве. Атропные изомеры обязаны своим существованием ограниченному вращению, вызванному препятствием вращения больших групп вокруг центральной связи. Такие атропные изомеры обычно существуют в виде смеси, однако в результате последних достижений в методах хроматографии в отдельных случаях стало возможным разделение смесей двух атропных изомеров.

[0253] В настоящем документе термин «таутомер» представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют во взаимном равновесии и легко переходят из одной изомерной формы в другую. Такой переход приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождающейся переключением соседних сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси таутомерного набора в растворе. В растворах, в которых возможна таутомеризация, достигается химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Концепция таутомеров, которые являются взаимопревращаемыми посредством таутомеризации, называется таутомерией. Из различных возможных типов таутомерии обычно наблюдают два. При кетенольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и атома водорода. Таутомерия кольцевой цепи возникает в результате взаимодействия альдегидной группы (-CHO) в молекуле сахарной цепи с одной из гидроксигрупп (-OH) в той же молекуле с получением циклической (кольцеобразной) формы, как показано глюкозой.

[0254] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению могут быть изображены в виде различных таутомеров. Также следует понимать, что когда соединения имеют таутомерные формы, предполагается, что все таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения, и наименование соединений не исключает каких-либо таутомерных форм. Следует понимать, что некоторые таутомеры могут иметь более высокий уровень активности, чем другие.

[0255] Соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но отличаются природой или последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве, называют «изомерами». Изомеры, отличающиеся расположением их атомов в пространстве, называют «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга, называют «диастереомерами», а стереоизомеры, которые не являются наложенными друг на друга зеркальными отражениями, называют «энантиомерами». Когда соединение имеет асимметричный центр, например, оно связано с четырьмя различными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией его асимметричного центра и описан правилами R- и S-секвенирования Кана и Прелога или способом, которым молекула вращает плоскость поляризованного света, и обозначается как правовращающий или левовращающий (то есть, как (+) или (-) -изомеры, соответственно). Хиральное соединение может существовать как в виде отдельного энантиомера, так и в виде их смеси. Смесь, содержащую равные доли энантиомеров, называют «рацемической смесью».

[0256] Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь один или более асимметричных центров; поэтому такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или их смесей. Если не указано иное, описание или наименование конкретного соединения в описании и формуле изобретения подразумевает включение как отдельных энантиомеров, так и их смесей, рацемических или иных. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в главе 4 «Advanced Organic Chemistry», 4-е издание, J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, путем синтеза из оптически активных исходных веществ или путем разделения рацемической формы. Некоторые из соединений согласно настоящему изобретению могут иметь геометрические изомерные центры (E- и Z-изомеры). Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры и их смеси, которые обладают ингибирующей активностью в отношении воспаления.

[0257] Настоящее изобретение также охватывает соединения согласно настоящему изобретению, как определено в настоящем документе, которые содержат одну или более

изотопных замен.

[0258] Следует понимать, что соединения любой Формулы, описанной в настоящем документе, включают сами соединения, а также их соли и их сольваты, если это применимо. Например, соль может быть образована между анионом и положительно заряженной группой (например, амино) на замещенном соединении, раскрытом в настоящем документе. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат (например, трифторацетат).

[0259] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый анион» относится к аниону, подходящему для образования фармацевтически приемлемой соли. Аналогичным образом, соль также может быть образована между катионом и отрицательно заряженной группой (например, карбоксилатом) на замещенном соединении, раскрытом в настоящем документе. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония или ион диэтиламина. Замещенные соединения, раскрытые в настоящем документе, также включают соли, содержащие четвертичные атомы азота.

[0260] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению, например, соли указанных соединений, могут существовать в гидратированной или негидратированной (безводной) форме или в виде сольватов с другими молекулами растворителя. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т.д. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты этанола, сольваты ацетона и т.д.

[0261] В настоящем документе термин «сольват» означает формы присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию захватывать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя таким образом сольват. Если растворитель представляет собой воду, то образующийся сольват представляет собой гидрат; а если растворитель представляет собой спирт, то образующийся сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются путем комбинации одной или более молекул воды с одной молекулой вещества, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O .

[0262] В настоящем документе термин «аналог» относится к химическому соединению, которое структурно аналогично другому, но немного отличается по составу (например, при замене одного атома атомом другого элемента или в присутствии конкретной

функциональной группы, или при замене одной функциональной группы другой функциональной группой). Таким образом, аналог представляет собой соединение, которое является подобным или сравнимым по функции и внешнему виду, но не по структуре или происхождению с эталонным соединением.

[0263] В настоящем документе термин «производное» относится к соединениям, которые имеют общую ядровую структуру и замещены различными группами, как описано в настоящем документе.

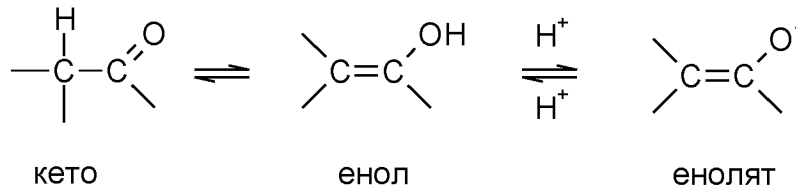
[0264] В настоящем документе термин «биоизоостер» относится к соединению, полученному в результате обмена атома или группы атомов с другим, в целом подобным, атомом или группой атомов. Задачей биоизоостерической замены является создание нового соединения с биологическими свойствами, сходными с исходным соединением. Биоизоостерическая замена может быть на физико-химической или топологической основе. Примеры биоизоостереров карбоновой кислоты включают, но не ограничиваются ими, ацилсульфонамиды, тетразолы, сульфонаты и фосфонаты. См., например, Patani and LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996.

[0265] Также следует понимать, что некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как в сольватированных, так и в несольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Подходящий фармацевтически приемлемый сольват представляет собой, например, гидрат, такой как полугидрат, моногидрат, дигидрат или тригидрат. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все сольватированные формы, которые обладают ингибирующей активностью в отношении воспаления.

[0266] Также следует понимать, что некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут проявлять полиморфизм, и что изобретение охватывает все такие формы или их смеси, которые обладают ингибирующей активностью в отношении воспаления. Общеизвестно, что кристаллические материалы можно анализировать с применением традиционных методик, таких как рентгеновский порошковый дифракционный анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, тепловой гравиметрический анализ, инфракрасная Фурье-спектроскопия диффузного отражения (DRIFT), спектроскопия в ближней инфракрасной области (NIR), спектроскопия в растворе и/или твердотельная ядерно-магнитная резонансная спектроскопия. Содержание воды в таких кристаллических материалах может быть определено с помощью анализа Карла Фишера.

[0267] Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в ряде различных таутомерных форм, и упоминания соединений согласно настоящему

изобретению включают все такие формы. Во избежание сомнений, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, и только одна из них конкретно описана или показана, все остальные, тем не менее, включены в раскрытые Формулы. Примеры таутомерных форм включают кето-, енол- и енолятные формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (показано ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/енотиол и нитро/аци-нитро.



[0268] Соединения согласно настоящему изобретению, содержащие функциональную аминогруппу, также могут образовывать N-оксиды. Упоминание в настоящем документе соединения, раскрытого в настоящем документе, которое содержит функциональную аминогруппу, также включает N-оксид. Если соединение содержит несколько функциональных аминогрупп, один или более чем один атом азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичного амина или атома азота азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть получены путем обработки соответствующего амина окислителем, таким как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, *Advanced Organic Chemistry*, изд. Jerry March, 4-е издание, Wiley Interscience, стр. Более конкретно, N-оксиды могут быть получены по методике L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), в которой аминосодержащее соединение подвергают взаимодействию с метаклорпероксибензойной кислотой (mCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

[0269] Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в форме пролекарства, которое расщепляется в организме человека или животного с высвобождением соединения согласно настоящему изобретению. Пролекарство может быть использовано для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения согласно настоящему изобретению. Пролекарство может быть образовано, когда соединение согласно настоящему изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которому может быть присоединена группа, модифицирующая свойство. Примеры пролекарств включают производные, содержащие расщепляемые *in vivo* алкильные или ацильные заместители в группе сульфонилмочевины в соединении любой из Формул, раскрытых в настоящем документе.

[0270] Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения согласно

настоящему изобретению, как определено выше, когда они становятся доступными в результате органического синтеза и когда они становятся доступными в организме человека или животного посредством расщепления его пролекарства. Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения согласно настоящему изобретению, которые получены с помощью органического синтеза, а также такие соединения, которые получены в организме человека или животного путем метаболизма соединения-предшественника, то есть соединение согласно настоящему изобретению может представлять собой соединение, полученное синтетическим путем, или соединение, полученное метаболическим путем.

[0271] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения согласно настоящему изобретению является пролекарство, которое основано на обоснованном медицинском суждении как подходящее для введения в организм человека или животного без нежелательной фармакологической активности и без чрезмерной токсичности. Различные формы пролекарства были описаны, например, в следующих документах: а) *Methods in Enzymology*, том 42, стр. 309-396, под редакцией К. Widder, et al. (Academic Press, 1985); б) *Design of Pro-drugs*, под редакцией Н. Bundgaard, (Elsevier, 1985); в) *A Textbook of Drug Design and Development*, под редакцией Krogsgaard-Larsen и Н. Bundgaard, глава 5 «Design and Application of Pro-drugs», Н. Bundgaard стр. 113-191 (1991); д) Н. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); е) Н. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); ф) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); г) Т. Higuchi и V. Stella, «Pro-Drugs as Novel Delivery Systems», A.C.S. Symposium Series, Volume 14; и h) E. Roche (редактор), «Bioreversible Carriers in Drug Design», Pergamon Press, 1987.

[0272] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения согласно настоящему изобретению, которое содержит гидроксигруппу, представляет собой, например, расщепляемый *in vivo* сложный или простой эфир такого соединения. Расщепляемый *in vivo* сложный или простой эфир соединения согласно настоящему изобретению, содержащего гидроксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный или простой эфир, который расщепляется в организме человека или животного с получением исходного гидроксисоединения. Подходящие фармацевтически приемлемые сложноэфирообразующие группы для гидроксигруппы включают неорганические сложные эфиры, такие как фосфатные сложные эфиры (включая фосфорамидные циклические сложные эфиры). Дополнительные подходящие фармацевтически приемлемые сложноэфирообразующие группы для гидроксигруппы включают C₁-C₁₀ алканоильные группы, такие как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенная бензоильная и фенилацетильная группы, C₁-

C₁₀ алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонил, N,N-(C₁-C₆ алкил)₂карбамоил, 2-диалкиламиноацетильная и 2-карбоксиацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей в фенилацетильной и бензоильной группах включают аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C₁-C₄ алкил)пиперазин-1-илметил. Подходящие фармацевтически приемлемые сложноэфирообразующие группы для гидроксигруппы включают α-ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметильная и пивалоилоксиметильная группы.

[0273] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения согласно настоящему изобретению, которое содержит карбоксильную группу, является, например, его расщепляемый *in vivo* амид, например, амид, образованный с амином, таким как аммиак, C₁₋₄ алкиламином, таким как метиламин, (C₁-C₄ алкил)₂амином, таким как диметиламин, N-этил-N-метиламин или диэтиламин, C₁-C₄ алкокси-C₂-C₄ алкиламином, таким как 2-метоксиэтиламин, фенил-C₁-C₄ алкиламином, таким как бензиламин, и аминокислотами, такими как глицин или его сложный эфир.

[0274] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения согласно настоящему изобретению, которое содержит аминогруппу, представляет собой, например, расщепляемое *in vivo* амидное производное такого соединения. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды из аминогруппы включают, например, амид, образованный с C₁-C₁₀ алканоильными группами, такими как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенная бензоильная и фенилацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей в фенилацетильной и бензоильной группах включают аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C₁-C₄ алкил)пиперазин-1-илметил.

[0275] Эффекты соединения согласно настоящему изобретению *in vivo* могут быть частично проявлены одним или более метаболитами, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения согласно настоящему изобретению. Как указано выше, эффекты соединения согласно настоящему изобретению *in vivo* также могут проявляться посредством метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

Способы синтеза

[0276] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ получения соединения, описанного в настоящем документе.

[0277] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ получения соединения, включающий одну или более стадий, описанных в настоящем документе.

[0278] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение, которое может быть получено, получено или непосредственно получено при помощи способа получения соединения, описанного в настоящем документе.

[0279] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено промежуточное соединение, подходящее для применения в способе получения соединения, описанного в настоящем документе.

[0280] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с помощью любой подходящей методики, известной в данной области техники. Конкретные способы получения указанных соединений дополнительно описаны в прилагаемых примерах.

[0281] В описании способов синтеза, описанных в настоящем документе, и в любых упомянутых способах синтеза, которые применяют для получения исходных материалов, следует понимать, что все предложенные условия реакций, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедур обработки, могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

[0282] Специалистам в области органического синтеза понятно, что функциональная группа, представленная на различных участках молекулы, должна быть совместима с используемыми реагентами и условиями реакции.

[0283] Следует понимать, что во время синтеза соединений согласно настоящему изобретению в способах, описанных в настоящем документе, или во время синтеза определенных исходных материалов может быть желательно защитить определенные группы заместителей для предотвращения их нежелательной реакции. Специалисту в области химии будет понятно, когда требуется такая защита, и как такие защитные группы могут быть введены, а затем удалены. Примеры защитных групп см. в одном из многих общих текстов по этому вопросу, например, «Protective Groups in Organic Synthesis» авт. Theodora Green (издатель: John Wiley & Sons). Защитные группы могут быть удалены любым удобным способом, описанным в литературе или известным специалисту в области химии, в зависимости от того, что подходит для удаления рассматриваемой защитной группы, причем такие способы выбирают таким образом, чтобы осуществить удаление защитной группы с минимальным воздействием на группы, находящиеся в других частях молекулы. Таким образом, если реагенты включают, например, группы, такие как амино, карбокси или гидроксильные, может быть желательно защитить группу в некоторых из реакций, упомянутых в настоящем документе.

[0284] В качестве примера, подходящая защитная группа для амино или алкиламиногруппы представляет собой, например, ацильную группу, например, алканоильную группу, такую как ацетил, алкоксикарбонильную группу, например, метоксикарбонильную,

этоксикарбонильную или трет-бутоксикарбонильную группу, арилметоксикарбонильную группу, например, бензилоксикарбонил, или ароильную группу, например, бензоил. Условия снятия защиты для вышеуказанных защитных групп обязательно изменяются в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или алкоксикарбонильная группа, или ароильная группа могут быть удалены, например, гидролизом с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. В качестве альтернативы, ацильная группа, такая как трет-бутоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, путем воздействия подходящей кислотой, такой как соляная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, и арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, путем гидрирования над катализатором, таким как палладий на углероде, или путем обработки кислотой Льюиса, например, трис(трифторацетат) бора. Подходящая альтернативная защитная группа для первичной аминогруппы представляет собой, например, фталоильную группу, которая может быть удалена путем воздействия алкиламино, например, диметиламинопропиламино, или гидразином.

[0285] Подходящая защитная группа для гидроксигруппы представляет собой, например, ацильную группу, например, алканоильную группу, такую как ацетил, ароильную группу, например, бензоил, или арилметильную группу, например, бензил. Условия снятия защиты для вышеуказанных защитных групп будут обязательно изменены в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоил, или ароильная группа, может быть удалена, например, путем гидролиза с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, лития, гидроксид натрия или аммиак. В качестве альтернативы арилметильную группу, такую как бензильная группа, можно удалить, например, путем гидрирования над катализатором, таким как палладий на углероде.

[0286] Подходящая защитная группа для карбоксильной группы представляет собой, например, этерифицирующую группу, например, метильную или этильную группу, которая может быть удалена, например, путем гидролиза с основанием, таким как гидроксид натрия, или, например, трет-бутильную группу, которая может быть удалена, например, путем воздействия кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильную группу, которая может быть удалена, например, путем гидрирования над катализатором, таким как палладий на углероде.

[0287] После синтеза соединения согласно настоящему документу с помощью любого из способов, определенных в настоящем документе, способы могут затем дополнительно

включать дополнительные стадии: (i) удаления любых присутствующих защитных групп; (ii) превращения соединения согласно настоящему изобретению в другое соединение согласно настоящему изобретению; (iii) получения его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и/или (iv) получения его пролекарства.

[0288] Полученные соединения согласно настоящему изобретению могут быть выделены и очищены с использованием методик, хорошо известных в данной области техники.

[0289] Для удобства реакцию соединений проводят в присутствии подходящего растворителя, который предпочтительно является инертным в соответствующих условиях реакции. Примеры подходящих растворителей включают, без ограничения, углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такой как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметилловый эфир (СРМЕ), метил-трет-бутиловый эфир (МТВЕ) или диоксан; простые эфиры гликолей, такие как этиленгликольмонометил или моноэтиловый эфир или простой диметиловый эфир этиленгликоля (диглим); кетоны, такие как ацетон, метилизобутилкетон (МИБК) или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид, диметилформаид (ДМФА) или N-метилпирролидинон (NMP); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО); нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат или метилацетат, или смеси указанных растворителей или смеси с водой.

[0290] Температура реакции подходящим образом составляет от примерно -100 °С до 300 °С, в зависимости от стадии реакции и используемых условий.

[0291] Время реакции, как правило, находится в диапазоне от доли минуты до нескольких дней, в зависимости от реакционной способности соответствующих соединений и соответствующих условий реакции. Подходящее время реакции легко определить способами, известными в данной области, например, отслеживанием реакции. На основании температур реакции, приведенных выше, подходящее время реакции обычно находится в диапазоне от 10 минут до 48 часов.

[0292] Более того, путем применения способов, описанных в данном документе, в сочетании с обычными навыками в данной области техники можно легко получить дополнительные соединения согласно настоящему изобретению. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что для получения таких соединений можно применять известные вариации условий и способов следующих методик синтеза.

[0293] Как будет понятно специалисту в области органического синтеза, соединения согласно настоящему изобретению легко получить различными путями синтеза, некоторые из которых проиллюстрированы в прилагаемых примерах. Специалисту в данной области техники будет легко понять, какой тип реагентов и условия реакции необходимо использовать и как их следует применить и адаптировать в любом конкретном случае, где это необходимо или полезно, для получения соединений согласно настоящему изобретению. Кроме того, некоторые из соединений согласно настоящему изобретению могут быть легко синтезированы путем приведения во взаимодействие других соединений согласно настоящему изобретению в подходящих условиях, например, путем превращения одной конкретной функциональной группы, присутствующей в соединении согласно настоящему изобретению, или ее подходящей молекулы-предшественника, в другую путем применения стандартных способов синтеза, таких как реакции восстановления, окисления, присоединения или замещения; эти способы хорошо известны специалисту в данной области. Аналогичным образом, специалист в данной области техники применит – когда это необходимо или целесообразно – синтетические защитные (или блокирующие) группы; подходящие защитные группы, а также способы их введения и удаления хорошо известны специалисту в области химического синтеза и описаны более подробно, например, в P.G.M. Wuts, T.W. Greene, «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis», 4-е издание (2006) (John Wiley & Sons).

[0294] Общие пути получения соединения согласно настоящей заявке описаны на Схемах I-X.

Схема I

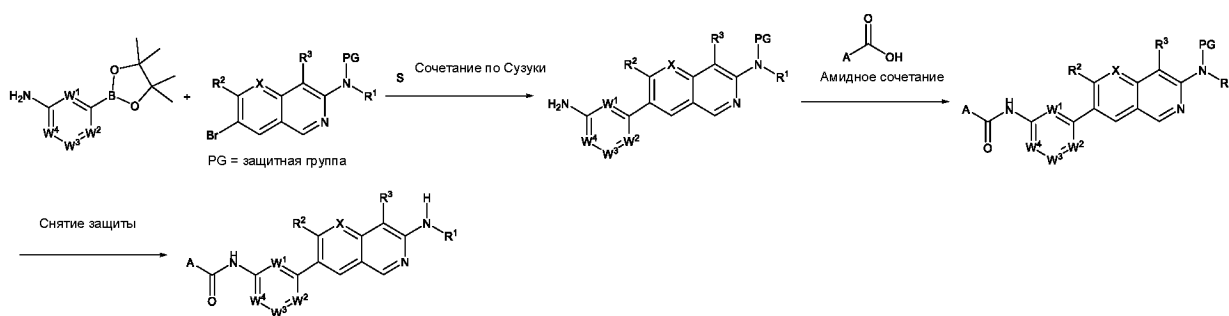


Схема II

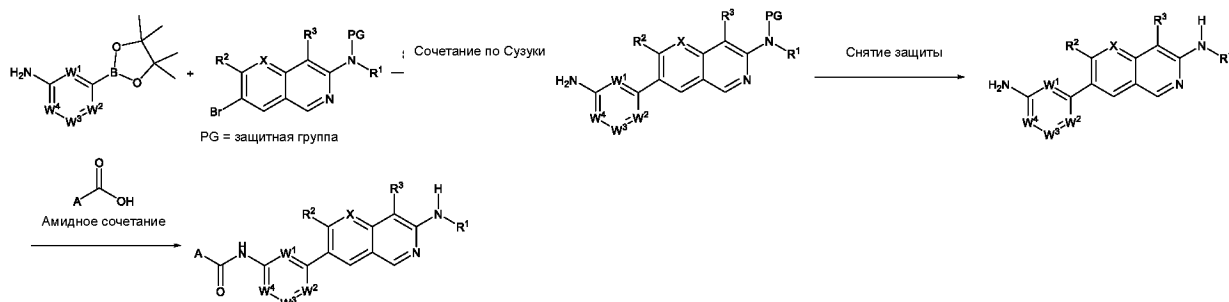


Схема III

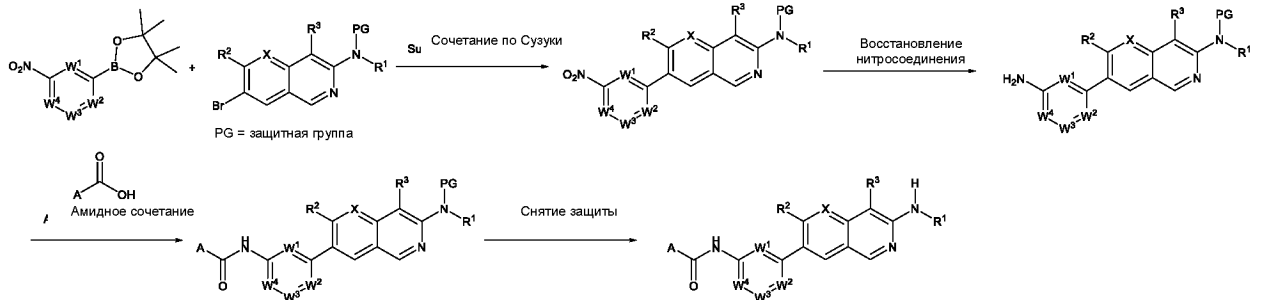


Схема IV

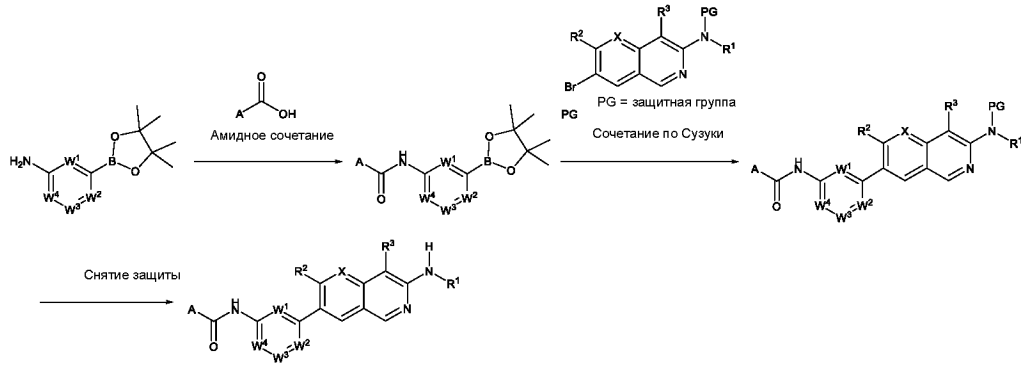


Схема V

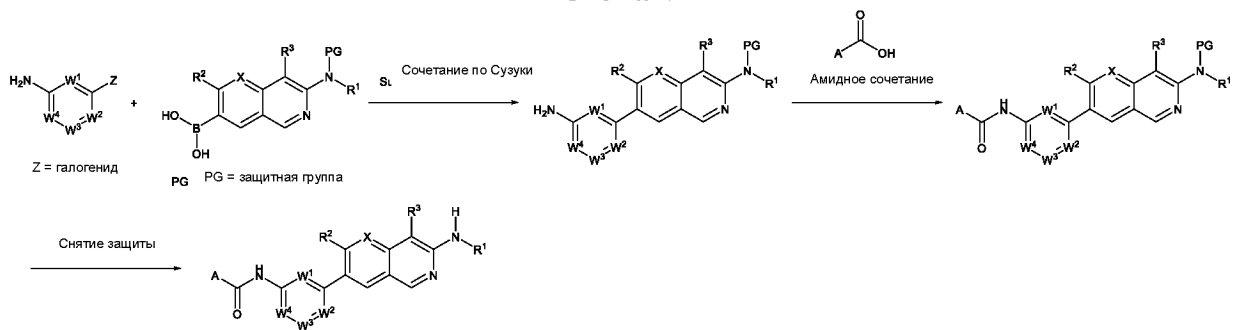


Схема VI

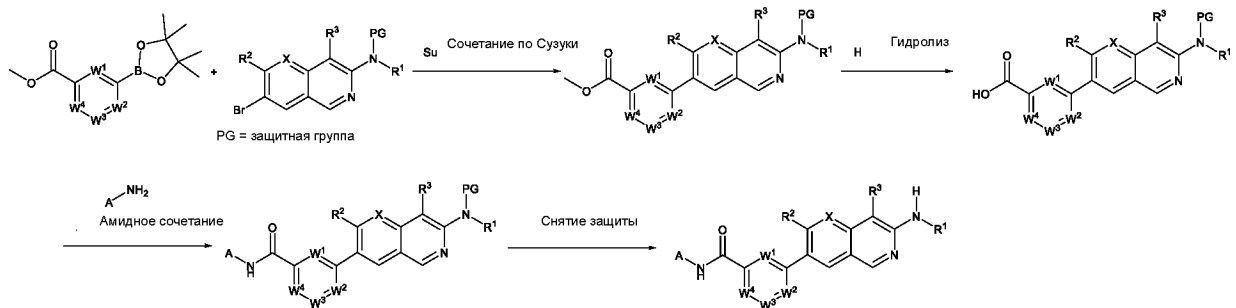


Схема VII

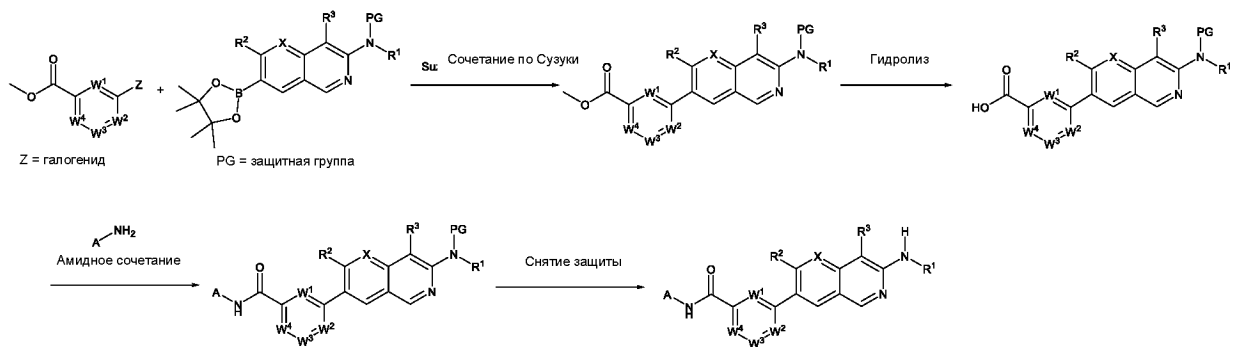


Схема VIII

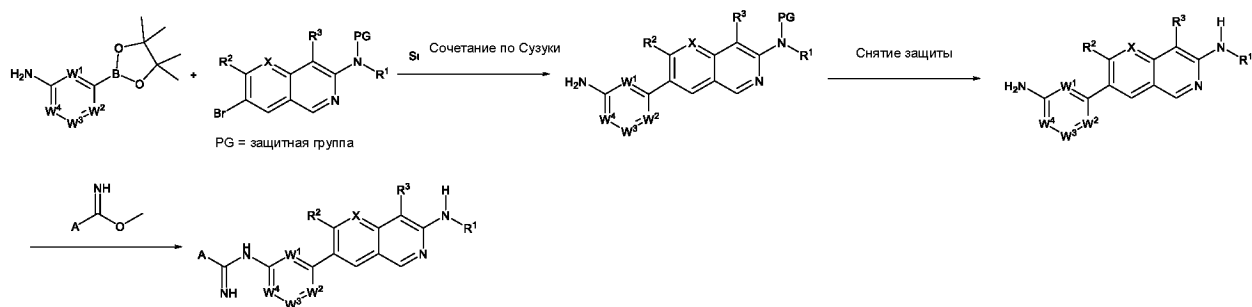


Схема IX

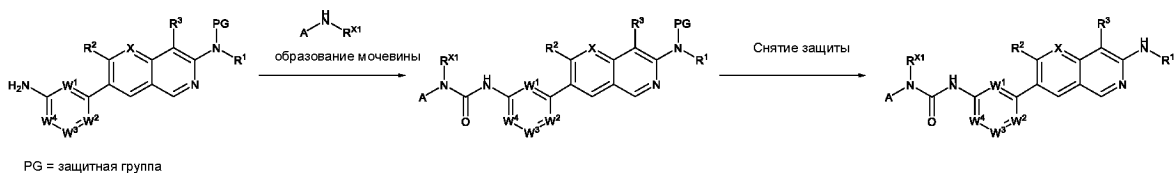
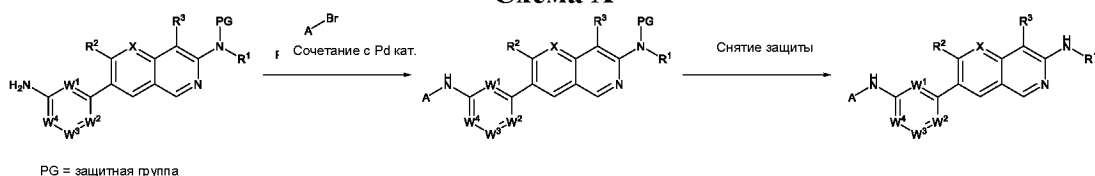


Схема X



Биологические анализы

[0295] Соединения, разработанные, выбранные и/или оптимизированные при помощи способов, описанных в настоящем документе, после их получения могут быть охарактеризованы с помощью различных анализов, известных специалистам в данной области техники, для определения того, обладают ли такие соединения биологической активностью. Например, молекулы могут быть охарактеризованы с помощью обычных анализов, включая, но не ограничиваясь ими, анализы, описанные ниже, для определения того, обладают ли они прогнозируемой активностью, связывающей активностью и/или специфичностью связывания.

[0296] Кроме того, можно использовать высокопроизводительный скрининг для ускорения анализа с применением таких аналитических методов. В результате станет возможным быстрый скрининг молекул, описанных в настоящем документе, на предмет их активности с применением методик, известных в данной области техники. Общие методики проведения высокопроизводительного скрининга описаны, например, в публикации Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; и в патенте США № 5763263. Для высокопроизводительных анализов можно использовать одну или более различных аналитических методик, включая, но не ограничиваясь перечисленными ниже.

[0297] Для обнаружения эффекта соединений согласно настоящему изобретению могут быть подходящими различные биологические анализы *in vitro* или *in vivo*. Эти биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут включать, без ограничения, анализы ферментативной активности, анализы сдвига электрофоретической подвижности, анализы

репортерных генов, анализы жизнеспособности клеток *in vitro* и анализы, описанные в настоящем документе.

[0298] В некоторых вариантах реализации биологический анализ может включать ретровирусную продукцию.

[0299] В некоторых вариантах реализации слитый мутант (например, BRAF-KIAA1549) может быть субклонирован в ретровирусный вектор экспрессии (например, рMXs-IRES-Blasticidin), при этом ретровирус может быть получен путем трансфекции клеток (например, НЕК 293Т) ретровирусными плазмидами (например, ретровирусным вектором экспрессии с мутантным BRAF).

[0300] В некоторых вариантах реализации клетки (например, НЕК 293Т) могут быть высеяны и инкубированы. В некоторых вариантах реализации ретровирусные плазмиды (например, слитый мутант BRAF-KIAA) могут быть добавлены к реагенту для трансфекции, а затем добавлены к клеткам (например, НЕК 293Т), где клетки могут быть собраны.

[0301] В некоторых вариантах реализации биологический анализ может включать получение слитой стабильной клеточной линии (например, слитой стабильной клеточной линии BRAF-KIAA1549).

[0302] В некоторых вариантах реализации клетки (например, ВаF3) можно трансдуцировать вирусным супернатантом (например, слитым вирусным супернатантом BRAF-KIAA1549), и клетки можно отбирать на предмет жизнеспособности (например, с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток, такого как CellTiterGlo). В некоторых вариантах реализации слитая стабильная клеточная линия может подвергаться созданию банка клеток и подтверждению последовательности (например, секвенированию по Сенгеру).

[0303] В некоторых вариантах реализации биологический анализ предназначен для пролиферации клеток.

[0304] В некоторых вариантах реализации клетки (например, слитые клетки ВаF3 BRAF-KIAA1549) суспендируют и распределяют в планшетах. В некоторых вариантах реализации для определения влияния соединений согласно настоящему изобретению на пролиферацию клеток указанные клетки (например, слитые клетки ВаF3 BRAF-KIAA1549) могут быть инкубированы в присутствии контрольного носителя (например, ДМСО) или соединения согласно настоящему изобретению в различных концентрациях, и ингибирование роста клеток может быть определено с помощью люминесцентной количественной оценки (например, содержания внутриклеточного АТФ с использованием CellTiterGlo) в соответствии с протоколом производителя. В некоторых вариантах реализации для

определения значений IC_{50} обработанные средой-носителем клетки нормализовали как жизнеспособные клетки и анализировали с применением программного обеспечения (например, CDD Vault (Collaborative Drug Discovery, Берлингем, Калифорния) с применением алгоритма (например, алгоритма Левенберга-Марквардта; *Levenberg, K., 1994; Marquardt, D., 1963*).

Фармацевтические композиции

[0305] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента.

[0306] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из Таблицы I и Таблицы II. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из Таблицы I. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из Таблицы II.

[0307] В настоящем документе термин «композиция» предназначен для включения продукта, содержащего указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любого продукта, который является прямым или косвенным результатом комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

[0308] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены для перорального введения в таких формах, как таблетки, капсулы (каждая из которых включает составы с замедленным высвобождением или с отложенным высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть составлены для внутривенного (болюсного или инфузионного), внутривнутрибрюшинного, местного, подкожного, внутримышечного или трансдермального (например, в виде пластыря) введения, все из которых используют формы, хорошо известные специалистам в области фармацевтики.

[0309] Состав согласно настоящему изобретению может находиться в форме водного раствора, содержащего водную среду-носитель. Водный компонент среды-носителя может

содержать воду и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Подходящие приемлемые вспомогательные вещества включают вещества, выбранные из группы, состоящей из агента, повышающего растворимость, хелатирующего агента, консерванта, агента, регулирующего тоничность, агента вязкости/суспендирующего агента, буфера и агента, модифицирующего pH, и их смеси.

[0310] Может быть использован любой подходящий агент, повышающий растворимость. Примеры агента, повышающего растворимость, включают циклодекстрин, такой как выбранный из группы, состоящей из гидроксипропил- β -циклодекстрина, метил- β -циклодекстрина, случайно метилированного- β -циклодекстрина, этилированного- β -циклодекстрина, триацетил- β -циклодекстрина, перацетилированного- β -циклодекстрина, карбоксиметил- β -циклодекстрина, гидроксиэтил- β -циклодекстрина, 2-гидрокси-3-(триметиламмоний) пропил- β -циклодекстрина, глюкозил- β -циклодекстрина, сульфатированного β -циклодекстрина (S- β -CD), мальтозил- β -циклодекстрина, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, разветвленного- β -циклодекстрина, гидроксипропил- γ -циклодекстрина, случайно метилированного- γ -циклодекстрина и триметил- γ -циклодекстрина и их смесей.

[0311] Может быть использован любой подходящий хелатирующий агент. Примеры подходящего хелатирующего агента включают агенты, выбранные из группы, состоящей из этилендиаминтетрауксусной кислоты и ее солей металлов, эдетата динатрия, эдетата тринатрия и эдетата тетранатрия, и их смесей.

[0312] Может быть использован любой подходящий консервант. Примеры консерванта включают консерванты, выбранные из группы, состоящей из солей четвертичного аммония, таких как галогениды бензалкония (предпочтительно хлорид бензалкония), глюконат хлоргексидина, хлорид бензетония, хлорид цетилпиридиния, бензилбромид, нитрат фенилртути, ацетат фенилртути, неодеcanoат фенилртути, мертиолат, метилпарабен, пропилпарабен, сорбиновая кислота, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, этил-п-гидроксибензоат, пропиламинопропилбигуанид и бутил-п-гидроксибензоат, и сорбиновая кислота, а также их смеси.

[0313] Водная среда-носитель может также содержать агент, регулирующий тоничность, для регулирования тоничности (осмотического давления). Агент, регулирующий тоничность, может быть выбран из группы, состоящей из гликоля (такого как пропиленгликоль, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль), глицерина, декстрозы, глицерина, маннита, хлорида калия и хлорида натрия и их смеси.

[0314] Водная среда-носитель также может содержать агент, повышающий вязкость/суспендирующий агент. Подходящие агенты для повышения

вязкости/суспендирования включают агенты, выбранные из группы, состоящей из производных целлюлозы, таких как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полиэтиленгликоли (такие как полиэтиленгликоль 300, полиэтиленгликоль 400), карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и сшитые полимеры акриловой кислоты (карбомеры), такие как полимеры акриловой кислоты, сшитые полиалкениловыми сложными эфирами или дивинилгликолем (карбополы, такие как Carbopol 934, Carbopol 934P, Carbopol 971, Carbopol 974 и Carbopol 974P), и их смеси.

[0315] Для доведения состава до приемлемого рН (обычно в диапазоне рН от примерно 5,0 до примерно 9,0, более предпочтительно от примерно 5,5 до примерно 8,5, в частности от примерно 6,0 до примерно 8,5, от примерно 7,0 до примерно 8,5, от примерно 7,2 до примерно 7,7, от примерно 7,1 до примерно 7,9 или от примерно 7,5 до примерно 8,0), состав может содержать агент, модифицирующий рН. Агент, модифицирующий рН, обычно представляет собой минеральную кислоту или основание на основе гидроксида металла, выбранное из группы, состоящей из гидроксида калия, гидроксида натрия и хлористоводородной кислоты и их смесей и предпочтительно гидроксида натрия и/или хлористоводородной кислоты. Такие кислотные и/или основные агенты, модифицирующие рН, добавляют для доведения состава до целевого приемлемого диапазона рН. Следовательно, может не потребоваться применение как кислоты, так и основания, - в зависимости от состава добавление только кислоты или только основания может быть достаточным для доведения смеси до желаемого диапазона рН.

[0316] Водная среда-носитель также может содержать буферный агент для стабилизации рН. При использовании буфер выбран из группы, состоящей из фосфатного буфера (такого как дигидрофосфат натрия и гидрофосфат динатрия), боратного буфера (такого как борная кислота или ее соли, включая тетраборат динатрия), цитратного буфера (такого как лимонная кислота или ее соли, включая цитрат натрия) и ϵ -аминокапроновой кислоты и их смесей.

[0317] Состав может дополнительно содержать смачивающий агент. Подходящие классы смачивающих агентов включают те, которые выбраны из группы, состоящей из блок-сополимеров полиоксипропилен-полиоксиэтилен (полоксамеры), полиэтиоксилированных эфиров касторовых масел, сложных эфиров полиоксиэтилена сорбитана (полисорбаты), полимеров оксиэтилированного октилфенола (тилоксапол), стеарата полиоксил-40, сложных эфиров гликоля и жирных кислот, сложных эфиров глицерина и жирных кислот, сложных эфиров жирных кислот и сахарозы и сложных эфиров жирных кислот и полиоксиэтилена, и их смесей.

[0318] Композиции для перорального применения обычно включают инертный разбавитель или съедобный фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для целей перорального терапевтического введения активное соединение может быть включено со вспомогательными веществами и использовано в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть приготовлены с использованием жидкого носителя для использования в виде ополаскивателя для рта, при этом соединение в жидком носителе используют перорально, прополаскивают и выплевывают или проглатывают. В состав композиции могут быть включены фармацевтически совместимые связывающие агенты и/или адъювантные материалы. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и подобные могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примойел или кукурузный крахмал, смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат, апельсиновый ароматизатор.

[0319] Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[0320] Композиции согласно настоящему изобретению могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, таблеток для рассасывания, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонко измельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде тонко измельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривенного или внутримышечного введения или в виде суппозитория для ректального введения).

[0321] Композиции согласно настоящему описанию могут быть получены с помощью обычных способов с использованием обычных фармацевтических вспомогательных веществ, хорошо известных в данной области техники. Таким образом, композиции,

предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или более красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

[0322] Эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению для применения в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения или предотвращения связанного с воспалением состояния, упомянутого в настоящем документе, замедления его прогрессирования и/или уменьшения симптомов, связанных с таким состоянием.

[0323] Размер дозы соединения согласно настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей будет естественным образом варьироваться в зависимости от природы и тяжести патологических состояний, возраста и пола животного, субъекта или пациента, а также пути введения, в соответствии с хорошо известными принципами медицины.

Способы применения

[0324] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

[0325] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

[0326] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

[0327] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ лечения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

[0328] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ лечения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

[0329] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ лечения рака у

субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

[0330] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0331] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0332] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рака у субъекта.

[0333] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рака у субъекта.

[0334] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0335] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0336] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено применение по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта.

[0337] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта.

[0338] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено применение по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0339] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0340] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено применение по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака у субъекта.

[0341] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака у субъекта.

[0342] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0343] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0344] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0345] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0346] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0347] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0348] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения или предотвращения рака у субъекта.

настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака у субъекта.

[0359] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено применение фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака у субъекта.

[0360] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического набора, содержащего по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0361] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического набора, содержащего соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0362] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтического набора, содержащего соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0363] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического набора, содержащего по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0364] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического набора, содержащего соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0365] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения рака у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтического набора, содержащего соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0366] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен фармацевтический набор, содержащий по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его

фармацевтического набора, содержащего по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака у субъекта.

[0377] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено применение фармацевтического набора, содержащего соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака у субъекта.

[0378] *BRAF* представляет собой ген человека, расположенный на длинном плече хромосомы 7 (7q34), который кодирует белок, известный как B-Raf. B-Raf представляет собой серин/треонинкиназу, которая находится в цитоплазме клеток. B-Raf представляет собой эффекторную молекулу в сигнальном пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК)/киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ЕРК), который, как известно, регулирует различные клеточные процессы, включая, без ограничения, рост, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз.

[0379] Вкратце, и как будет понятно специалисту в данной области техники, в сигнальном пути МАРК/ЕРК определенные внешние стимулы, такие как факторы роста, активируют рецепторы, расположенные на клеточной мембране, в том числе рецепторные тирозинкиназы (РТК). Эти рецепторы, в свою очередь, активируют RAS, вызывая обмен GDP на GTP, тем самым продуцируя RAS-GTP. Затем RAS-GTP активирует киназу киназы митоген-активируемой протеинкиназы (МАРККК или МАРЗК). Затем активированная МАРККК активирует киназу МАР-киназы (МАРКК). Затем активированная МАРКК активирует МАР-киназу (МАРК). Затем активированная МАРК активирует нисходящие эффекторы, в том числе факторы транскрипции, вызывая изменения в экспрессии генов, тем самым регулируя различные клеточные процессы, описанные выше, в том числе, без ограничения, клеточный рост, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз.

[0380] Примеры МАРККК включают представителей семейства быстро ускоренных фибросарком (Raf), включая Raf-1 (также известную как C-Raf), B-Raf и A-Raf.

[0381] Белки Raf, включая B-raf, имеют три консервативных домена, обозначенных как консервативная область 1 (CR1), консервативная область 2 (CR2) и консервативная область 3 (CR3). CR1 представляет собой аутоингибирующий домен, который ингибирует киназный домен белка Raf (CR3). CR1 включает сайт связывания эффекторного домена RAS-GTP. При связывании CR1 с эффекторным доменом RAS-GTP, CR1 высвобождает CR3, ослабляя аутоингибирование киназного домена. CR2 представляет собой гибкий линкер, который действует как шарнир к соединенным CR1 и CR3. CR3 представляет собой ферментативный киназный домен.

[0382] В своей активной форме B-Raf образует димер и функционирует как серин/треонин-

специфичная протеинкиназа. В условиях активации регуляторный белок 14-3-3 вытесняется из CR2 B-Raf, что обеспечивает возможность удаления зажимов CR1 и CR2. Кроме того, RAS-GTP связывается с CR1 B-Raf, заставляя CR1 высвободить CR3. Общий эффект заключается в том, что происходит ослабление аутоингибирования киназного домена B-Raf. Затем B-Raf фосфорилируется на T599 и S602, что приводит к переходу киназного домена на активное подтверждение. Затем может происходить димеризация, которая дополнительно стабилизирует активную форму B-Raf.

[0383] Мутации в гене *BRAF* были вовлечены в ряд различных видов рака, включая, без ограничения, меланому, неходжкинскую лимфому, рак толстого кишечника и прямой кишки, папиллярную карциному щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и глиобластому. По состоянию на 2019 г. в опухолях человека было идентифицировано приблизительно 200 мутантных аллелей *BRAF*, при этом было функционально охарактеризовано по меньшей мере 30 различных мутаций. Мутации *BRAF*, как правило, подразделяют на один из трех классов на основании влияния мутаций на активность B-Raf.

[0384] Мутации класса I (или класса 1) представляют собой мутации, которые приводят к экспрессии мутантного B-Raf, который может стать активным в мономерной форме, независимо от активности RAS. То есть мутации класса I в *BRAF* приводят к экспрессии белков B-Raf, которые являются RAS-независимыми активными мономерами. Эти RAS-независимые активные мономеры обычно демонстрируют повышенные уровни киназной активности.

[0385] Мутации класса II (или класса 2) представляют собой мутации, которые приводят к экспрессии мутантного B-Raf, который может образовывать активные димеры независимо от RAS. То есть мутации класса II в *BRAF* приводят к экспрессии белков B-Raf, которые являются RAS-независимыми активными димерами. Такие RAS-независимые активные димеры также демонстрируют промежуточные или высокие уровни киназной активности, но их уровни активности, как правило, ниже по сравнению с RAS-независимыми активными мономерами, продуцируемыми мутациями *BRAF* класса I.

[0386] Мутации класса III (или класса 3) представляют собой мутации, которые приводят к экспрессии мутантного B-Raf, которые являются RAS-зависимыми (т.е. должны быть активированы RAS-GTP) и которые могут образовывать гетеродимеры с другими MAPK-белками, такими как C-Raf. Мутации класса III в *BRAF* обычно приводят к образованию B-Raf с низкой или нарушенной киназной активностью.

[0387] Как будет понятно специалисту в данной области техники, поскольку мутации *BRAF* класса I и мутации *BRAF* класса II являются RAS-независимыми, мутантные белки B-Raf,

несущие мутации класса I или класса II, не связаны с любыми предшествующими сигналами, что приводит к конститутивной активации, которая может привести к неконтролируемому клеточному росту и, в конечном итоге, онкогенной пролиферации. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее.

[0388] В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека.

[0389] В некоторых вариантах реализации рак характеризуется по меньшей мере одной онкогенной мутацией в гене *BRAF*.

[0390] Следует понимать, что рак, характеризующийся по меньшей мере одной онкогенной мутацией в гене *BRAF*, представляет собой рак, который обычно связан по меньшей мере с одной онкогенной мутацией в гене *BRAF*, включая, но не ограничиваясь ими, раковые заболевания, первичная онкогенная активность которых, как полагают, обусловлена по меньшей мере одной онкогенной мутацией в гене *BRAF*.

[0391] В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется по меньшей мере одним онкогенным вариантом B-Raf.

[0392] Понимают, что рак, характеризующийся по меньшей мере одним онкогенным вариантом B-Raf, представляет собой рак, который, как правило, ассоциирован по меньшей мере с одним онкогенным вариантом B-Raf, включая, без ограничения, виды рака, первичная онкогенная активность которых, как полагают, обусловлена по меньшей мере одним онкогенным вариантом B-Raf.

[0393] Понимают, что онкогенный вариант B-Raf представляет собой белок B-Raf, который содержит по меньшей мере одну онкогенную мутацию и который продуцируется в результате экспрессии гена *BRAF*, который содержит по меньшей мере одну онкогенную мутацию.

[0394] В некоторых вариантах реализации субъект имеет по меньшей мере одну онкогенную мутацию в гене *BRAF*.

[0395] В некоторых вариантах реализации субъект имеет по меньшей мере одну опухоль и/или раковую клетку, которая экспрессирует онкогенный вариант B-Raf.

[0396] Как будет понятно специалисту в данной области техники, в контексте гена (например, *BRAF*) онкогенная мутация может включать, без ограничения, мутацию, которая приводит к замене одной аминокислоты на другую в конкретном положении в пределах B-Raf, мутацию, которая приводит к замене одной или более аминокислот на одну или более аминокислот между двумя конкретными положениями в пределах B-Raf, мутацию, которая приводит к вставке одной или более аминокислот между двумя положениями в пределах B-Raf, мутацию, которая приводит к делеции одной или более аминокислот между двумя положениями в пределах B-Raf, и мутацию, которая приводит к слиянию B-Raf или его

части с другим белком или его частью, или любой их комбинацией. Как будет понятно специалисту в данной области техники, применительно к гену онкогенная мутация может включать, без ограничения, миссенс-мутацию, несинонимичную мутацию, вставку одного или более нуклеотидов, делецию одного или более нуклеотидов, инверсию и вставку с делецией. Как будет понятно специалисту в данной области техники, применительно к гену (например, *BRAF*) указанный ген может иметь один или более из вышеупомянутых типов онкогенных мутаций, включая комбинации различных типов онкогенных мутаций.

[0397] Как будет понятно специалисту в данной области техники, применительно к белку (например, B-Raf) онкогенная мутация может включать, без ограничения, замену одной аминокислоты на другую в конкретном положении в пределах B-Raf, замену одной или более аминокислот на одну или более аминокислот между двумя конкретными положениями в пределах B-Raf, вставку одной или более аминокислот между двумя положениями в пределах B-Raf, делецию одной или более аминокислот между двумя положениями в пределах B-Raf и слияние B-Raf или его части с другим белком или его частью или любой их комбинацией. Как будет понятно специалисту в данной области техники, применительно к белку (например, B-Raf), указанный белок может иметь один или более из вышеупомянутых типов онкогенных мутаций, включая комбинации различных типов онкогенных мутаций.

[0398] В некоторых вариантах реализации онкогенная мутация B-Raf может представлять собой любую из мутаций B-Raf, приведенных в Таблице 1а. Онкогенный вариант B-Raf может содержать любую комбинацию онкогенных мутаций, приведенных в Таблице 1а. В неограничивающем примере онкогенный вариант B-Raf может содержать онкогенные мутации K601E и S363F.

Таблица 1а. Мутации B-Raf (нумерация, соответствующая SEQ ID NO: 1)

S363F	G464V	N581S	V600K
F247L	G466E	D594G	V600R
	G466V	D594N	K601E
G464R	S467L	L597Q	K601N
L597R	G469A	L597V	
G469R	G469V	V600E	Делеция L485-P490
G466A	L584F	K601T	L485-P490>Y (L485-P490Y)
Слияние KIAA (слияние KIAA1549)	Слияние SND-1	Слияние SKAP2	Делеция 487-492
Слияние CUL-1			

[0399] Как будет понятно специалисту в данной области техники, L485-P490>Y и L485-P490Y относятся к остаткам замены L485-P490 в B-Raf (SEQ ID NO: 1) остатком тирозина (Y).

[0400] В некоторых вариантах реализации онкогенная мутация B-Raf может включать делецию любой комбинации одной или более аминокислот между L485 и P490 B-Raf (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах реализации онкогенная мутация B-Raf может включать делецию любой комбинации одной или более аминокислот между L485 и Q494 B-Raf (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах реализации онкогенная мутация B-Raf может включать делецию любой комбинации одной или более аминокислот между A481 и Q494 B-Raf (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах реализации онкогенная мутация B-Raf может включать делецию любой комбинации одной или более аминокислот между K475 и N500 B-Raf (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах реализации любая из предшествующих делеций может дополнительно содержать любую комбинацию одной или более замен и/или вставок в пределах указанного диапазона остатков.

[0401] Последовательность B-Raf дикого типа согласно настоящему изобретению может содержать, состоять по существу или состоять из аминокислотной последовательности:

```

1 MAALSGGGGG GAEPGQALFN GDMEPEAGAG AGAAASSAAD PAIPEEVWNI
51 KQMIKLTQEH IEALLDKFGG EHNPPSIYLE AYEEYTSKLD ALQQREQQLL
101 ESLGNGTDFS VSSASMDTV TSSSSSSLSV LPSSLSVFQN PTDVARSNPK
151 SPQKPIVRVF LPNKQRTVVP ARCGVTVRDS LKKALMMRGL IPECCAVYRI
201 QDGEKKPIGW DTDISWLTGE ELHVEVLENV PLTTHNFVRK TFFTLAFCDF
251 CRKLLFQGFRC QTCGYKFHQ RCSTEVPLMC VNYDQLDLLF VSKFFEHHPPI
301 PQEEASLAET ALTSGSSPSA PASDSIGPQI LTSPSPSKSI PIPQPFRRPAD
351 EDHRNQFGQR DRSSAPNVH INTIEPVNID DLIRDQGFGRG DGGSTTGLSA
401 TPPASLPGSL TNVKALQKSP GPQREKSSS SSEDNRNRMKT LGRRDSSDDW
451 EIPDGQITVG QRIGSGSFGT VYKKGWHGDV AVKMLNVTAP TPQQLQAFKN
501 EVGVLRKTRH VNILLFMGYS TKPQLAIVTQ WCEGSSLYHH LHIIEYTKFEM
551 IKLIDIARQT AQGMDYLHAK SIIHRDLKSN NIFLHEDLTV KIGDFGLATV
601 KSRWSGSHQF EQLSGSILWM APEVIRMQDK NPYSFQSDVY AFGIVLYELM
651 TGQLPYSNIN NRDQIIFMVG RGYLSPDLK VRSNCPKAMK RLMAECLKKK
701 RDERPLFPQI LASIELLARS LPKIHRSASE PSLNRAGFQT EDFSLYACAS
751 PKTPIQAGGY GAFPVH (SEQ ID NO: 1)

```

[0402] В некоторых вариантах реализации онкогенная мутация представляет собой мутацию класса I. Соответственно, в некоторых вариантах реализации онкогенный вариант B-Raf содержит мутацию класса I.

[0403] В некоторых вариантах реализации онкогенная мутация представляет собой мутацию класса II. Соответственно, в некоторых вариантах реализации онкогенный вариант B-Raf содержит мутацию класса II.

[0404] В некоторых вариантах реализации онкогенная мутация представляет собой мутацию класса III. Соответственно, в некоторых вариантах реализации онкогенный

вариант B-Raf содержит мутацию класса III.

[0405] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант B-Raf может представлять собой любой из вариантов B-Raf, приведенных в Таблице 1b.

Таблица 1b. Онкогенные варианты B-Raf (нумерация, соответствующая SEQ ID NO:

1)

B-Raf-K601E-S363F	B-Raf-G464V	B-Raf-N581S	B-Raf-V600K
B-Raf-F247L	B-Raf-G466E	B-Raf-D594G	B-Raf-V600R
	B-Raf-G466V	B-Raf-D594N	B-Raf-K601E
B-Raf-G464R	B-Raf-S467L	B-Raf-L597Q	B-Raf-K601N
B-Raf-L597R	B-Raf-G469A	B-Raf-L597V	
B-Raf-G469R	B-Raf-G469V	B-Raf-V600E	Делеция B-RAF-L485-P490
B-Raf-G466A	B-Raf-L584F	B-Raf-K601T	B-Raf-L485-P490>Y (B-Raf-L485-P490Y)
Слияние B-Raf-KIAA (Слияние B-Raf-KIAA1549)	Слияние B-Raf-SND-1	Слияние B-Raf-SKAP2	Делеция B-Raf-487-492
Слияние B-Raf-CUL-1			

[0406] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант B-Raf может включать делецию любой комбинации одной или более аминокислот между L485 и P490 B-Raf (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант B-Raf может включать делецию любой комбинации одной или более аминокислот между L485 и Q494 B-Raf (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант B-Raf может включать делецию любой комбинации одной или более аминокислот между A481 и Q494 B-Raf (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант B-Raf может включать делецию любой комбинации одной или более аминокислот между K475 и N500 B-Raf (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах реализации любая из предшествующих делеций может дополнительно содержать любую комбинацию одной или более замен и/или вставок в пределах указанного диапазона остатков.

[0407] В некоторых вариантах реализации субъект имеет по меньшей мере одну опухоль и/или раковую клетку, которая экспрессирует онкогенный вариант B-Raf, и белок N-Ras, содержащий по меньшей мере одну мутацию. В некоторых вариантах реализации белок N-Ras, содержащий по меньшей мере одну мутацию, может представлять собой N-Ras-G12D,

N-Ras-Q61K и/или N-Ras-Q61R. В неограничивающем примере субъект может иметь по меньшей мере одну опухоль и/или раковую клетку, которая экспрессирует B-Raf-D594G и N-Ras-G12D.

[0408] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой карциному, лимфому, бластому, саркому, лейкоз, рак мозга, рак молочной железы, рак крови, рак кости, рак легкого, рак кожи, рак печени, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак почки, рак почек, рак желудка, рак щитовидной железы, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак матки, рак желудка, рак мягких тканей, рак гортани, рак тонкой кишки, рак яичек, рак анального канала, рак вульвы, рак суставов, рак полости рта, рак глотки или рак толстого кишечника и прямой кишки.

[0409] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой аденокарциномную карциному, уротелиальную карциному мочевого пузыря, инвазивную карциному молочной железы, плоскоклеточную карциному шейки матки, эндоцервикальную аденокарциному, холангиокарциному, аденокарциному толстой кишки, лимфоидное новообразование, диффузную В-крупноклеточную лимфому, карциному пищевода, мультиформную глиобластому, плоскоклеточную карциному головы и шеи, хромофобный рак почки, почечную светлоклеточную карциному, папиллярную карциному почки, острый миелоидный лейкоз, глиому мозга низкой степени злокачественности, гепатоцеллюлярную карциному печени, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, мезотелиому, серозную цистаденокарциному яичников, панкреатическую аденокарциному, феохромоцитому, параганглиому, аденокарциному предстательной железы, аденокарциному прямой кишки, саркому кожи, меланому кожи, меланому желудка, аденокарциному желудка, опухоль половых клеток яичка, карциному щитовидной железы, тимому, карциносаркому матки, увеальную меланому. Другие примеры включают рак молочной железы, рак легкого, лимфому, меланому, рак печени, рак толстого кишечника и прямой кишки, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак почки или рак желудка. Дополнительные примеры рака включают нейроэндокринный рак, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак желчных протоков, рак пищевода, рак анального канала, рак слюнной железы, рак вульвы, рак шейки матки, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), опухоли надпочечниковой железы, рак анального канала, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, рак кишечника, опухоли головного мозга, рак молочной железы, рак неизвестной первичной локализации (CUP), метастазы в костях, метастазы в головном мозге, метастазы в печени, метастазы в легких, нейроэндокринную опухоль, рак шейки матки, рак у детей, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL),

хронический миелоидный лейкоз (СМЛ), рак толстого кишечника и прямой кишки, рак уха, рак эндометрия, рак глаза, саркому из фолликулярных дендритных клеток, рак желчного пузыря, рак желудка, рак гастроэзофагеального соединения, герминогенные клеточные опухоли, гестационную трофобластическую опухоль (GIT)), волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, саркому Капоши, рак почки, рак гортани, лейкоз, пластический лимит желудка, рак печени, рак легкого, лимфому, злокачественную шванному, опухоли зародышевых клеток средостения, меланомный рак кожи, рак у мужчин, рак кожи из клеток Меркеля, мезотелиому, молярную беременность, рак полости рта и ротоглотки, миелому, рак носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, нейроэндокринные опухоли, неходжкинскую лимфому (NHL), рак пищевода, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак полового члена, стойкое трофобластическое заболевание и хориокарциному, феохромоцитому, рак предстательной железы, псевдомиксома брюшины, рак прямой кишки. ретинобластому, рак слюнной железы, вторичный рак, рак из перстневидных клеток, рак кожи, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак желудка, Т-клеточная детская неходжкинская лимфома (NHL), рак яичек, рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, рак языка, рак миндалина, опухоли надпочечников, рак матки. рак влагалища, рак вульвы, опухоль Вильмса, рак матки и гинекологический рак. Примеры рака также включают, без ограничения: гематологические злокачественные новообразования, лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, хромосомный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластические синдромы, миелофиброз, рак желчных протоков, гепатоцеллюлярный рак, рак толстого кишечника и прямой кишки, рак молочной железы, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника, карциному щитовидной железы, почечно-клеточную карциному, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, рак кожи, злокачественную меланому, рак кожи из клеток Меркеля, увеальная меланома или мультиформную глиобластому.

[0410] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гематологический рак.

[0411] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой солидный рак (также называемый солидным злокачественным новообразованием или солидной опухолью).

[0412] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой меланому, рак молочной железы, рак головы и шеи, пищеводно-желудочный рак, рак желудка и тонкой кишки, рак легкого, мезотелиому, гепатобилиарный рак, рак поджелудочной железы, рак почки, рак толстого кишечника и прямой кишки, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, саркому мягких

тканей, рак ЦНС и головного мозга или рак щитовидной железы.

[0413] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак толстого кишечника и прямой кишки, меланому, рак щитовидной железы, гистиоцитоз, рак тонкой кишки, нейроэндокринный рак желудочно-кишечного тракта, карциному неизвестной первичной локализации, немеланомный рак кожи, рак предстательной железы, рак желудка, неходжкинскую лимфому, папиллярную карциному щитовидной железы или глиобластому.

[0414] В некоторых вариантах реализации введение не индуцирует парадоксальную активацию B-Raf дикого типа.

[0415] В некоторых вариантах реализации введение существенно не увеличивает количество p-ERK у субъекта.

[0416] В некоторых вариантах реализации введение приводит к уменьшению количества p-ERK у субъекта по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% по сравнению с сопоставимым субъектом, которому вводят вемурафениб или энкорафениб.

[0417] В некоторых вариантах реализации введение приводит к уменьшению количества p-ERK у субъекта по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% по сравнению с сопоставимым субъектом, которому не вводят ничего.

[0418] В некоторых вариантах реализации введение уменьшает объем опухоли у субъекта по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 98% или по меньшей мере примерно на 99%.

Определения

[0419] Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения, изложенные ниже.

[0420] Как будет понятно специалисту в данной области техники, ген BRAF обычно называют одним из BRAF, B-RAF1, BRAF1, NS7, RAFB1, протоонкогена B-Raf, протоонкогена B-raf, гомолога B вирусного онкогена саркомы мыши v-Raf и гомолога B1

вирусного онкогена саркомы мыши v-Raf. Таким образом, указанные термины используются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения гена BRAF.

[0421] Как будет понятно специалисту в данной области техники, белок B-Raf, кодируемый геном BRAF, обычно называют одним из BRAF, B-Raf, серин/треонин-протеинкиназы B-Raf, протоонкогена B-Raf, p94 и гомолога B1 вирусного онкогена саркомы мыши. Таким образом, указанные термины используются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения гена B-Raf.

[0422] Не ограничиваясь этим утверждением, следует понимать, что, хотя в настоящем документе описаны различные варианты реализации переменных, настоящее изобретение предназначено для охвата функциональных вариантов реализации, имеющих комбинации вариантов. Настоящее изобретение может быть истолковано как исключающее неработоспособные варианты реализации, вызванные определенными комбинациями вариантов.

[0423] Следует понимать, что соединение согласно настоящему изобретению может быть изображено в нейтральной форме, катионной форме (например, несущей один или большее количество положительных зарядов) или анионной форме (например, несущей один или большее количество отрицательных зарядов), все из которых предназначены для включения в объем настоящего изобретения. Например, когда соединение согласно настоящему изобретению изображено в анионной форме, следует понимать, что такое изображение также относится к различным нейтральным формам, катионным формам и анионным формам соединения. В другом примере, когда соединение согласно настоящему изобретению изображено в анионной форме, следует понимать, что такое изображение также относится к различным солям (например, натриевой соли) анионной формы соединения.

[0424] «Терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. «Терапевтически эффективное количество» будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, массы тела и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению.

[0425] В настоящем документе предполагается, что «алкил», «C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ алкил» или «C₁-C₆ алкил» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ прямоцепочечные (линейные) насыщенные алифатические углеводородные группы и C₃, C₄, C₅ или C₆ разветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы. Например, C₁-C₆ алкил включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкильные группы. Примеры алкила включают фрагменты, содержащие от одного до шести атомов углерода, такие как, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-

пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил или н-гексил. В некоторых вариантах реализации неразветвленный или разветвленный алкил содержит шесть или менее атомов углерода (например, C₁-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи), а в другом варианте реализации неразветвленный или разветвленный алкил содержит четыре или менее атомов углерода.

[0426] В настоящем документе термин «необязательно замещенный алкил» относится к незамещенному алкилу или алкилу, имеющему указанные заместители, замещающие один или более атомов водорода на одном или более атомах углерода углеводородного скелета. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамил, сульфоамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[0427] В настоящем документе термин «алкенил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но содержащие по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «алкенил» включает неразветвленные алкенильные группы (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил) и разветвленные алкенильные группы. В некоторых вариантах реализации неразветвленная или разветвленная алкенильная группа содержит шесть или менее атомов углерода в скелете (например, C₂-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин «C₂-C₆» включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C₃-C₆» включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[0428] В настоящем документе термин «необязательно замещенный алкенил» относится к незамещенному алкенилу или алкенилу, имеющему указанные заместители, замещающие один или более атомов водорода на одном или более атомах углерода в углеводородном скелете. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил,

алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[0429] В настоящем документе термин «алкинил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но содержащие по меньшей мере одну тройную связь. Например, «алкинил» включает неразветвленные алкинильные группы (например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил) и разветвленные алкинильные группы. В некоторых вариантах реализации неразветвленная или разветвленная алкинильная группа содержит шесть или менее атомов углерода в скелете (например, C₂-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин «C₂-C₆» включает алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C₃-C₆» включает алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода. В настоящем документе «C₂-C₆ алкениленовый линкер» или «C₂-C₆ алкиниленовый линкер» включает C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆-цепочечные (линейные или разветвленные) двухвалентные ненасыщенные алифатические углеводородные группы. Например, предполагается, что C₂-C₆ алкениленовый линкер включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкениленовые линкерные группы.

[0430] В настоящем документе термин «необязательно замещенный алкинил» относится к незамещенному алкинилу или алкинилу, имеющему указанные заместители, замещающие один или более атомов водорода на одном или более атомах углерода углеводородного скелета. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[0431] Другие необязательно замещенные фрагменты (такие как необязательно замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил) включают как

незамещенные фрагменты, так и фрагменты, имеющие один или более указанных заместителей. Например, замещенный гетероциклоалкил включает замещенные одной или более алкильными группами, такие как 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил и 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидинил.

[0432] В настоящем документе термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной моноциклической или полициклической (например, конденсированным, мостиковым или спиро-кольцам) системе, содержащей от 3 до 30 атомов углерода (например, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ или C₃-C₈). Примеры циклоалкила включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил и адамантил. В случае полициклического циклоалкила только одно из колец в циклоалкиле должно быть неароматическим.

[0433] В настоящем документе термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной 3-8-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической (конденсированные, мостиковые или спиро-кольца) или 11-14-членной трициклической системе колец (конденсированные, мостиковые или спиро-кольца), содержащей один или более гетероатомов (таких как O, N, S, P или Se), например, 1 или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5 или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, если не указано иное. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, без ограничения, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2,3,6-тетрагидропиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидротииопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дизабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дизаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканил, 1-оксаспиро[4.5]деканил, 1-азаспиро[4.5]деканил, 3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'Н-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-b]пиридин]-ил, 3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-фуоро[3,4-c]пиридин]-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-c]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-имидазо[1,2-a]азепинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3.5]нонанил,

2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-оксаазаспиро[3.4]октанил, 2-оксаазаспиро[3.4]октан-6-ил и подобные. В случае полициклического гетероциклоалкила только одно из колец в гетероциклоалкиле должно быть неароматическим (например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол).

[0434] В настоящем документе термин «арил» включает группы с ароматичностью, включая «конъюгированные», или мультициклические системы с одним или более ароматическими кольцами, и не содержит никаких гетероатомов в кольцевой структуре. Термин арил включает как одновалентные виды, так и двухвалентные виды. Примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил, бифенил, нафтил и подобные. Для удобства арил представляет собой фенил.

[0435] В настоящем документе термин «гетероарил» предназначен для включения стабильного 5-, 6- или 7-членного моноциклического или 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членного бициклического ароматического гетероциклического кольца, которое состоит из атомов углерода и одного или более гетероатомов, например, 1 или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5 или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е., N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, как определено). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е., N→O и S(O)_p, где p = 1 или 2). Следует отметить, что общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает 1. Примеры гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и подобные. Гетероарильные группы также могут быть конденсированы или соединены мостиковыми связями с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, с образованием полициклической системы (например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол).

[0436] Кроме того, термины «арил» и «гетероарил» включают полициклические арильные и гетероарильные группы, например, трициклические, бициклические, например, нафталин, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензоимидазол, бензотиофен, хинолин, изохинолин, нафтиридин, индол, бензофуран, пурин, дезапурин, индолизин.

[0437] Циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарильное кольцо могут быть замещены в одном или более положениях кольца (например, на кольцообразующем углероде или гетероатоме, таком как N) такими заместителями, как описано выше, например: алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкокси, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат,

алкилкарбонил, алкиламинокарбонил, аралкиламинокарбонил, алкениламинокарбонил, алкилкарбонил, арилкарбонил, аралкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкилтиокарбонил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Арильная и гетероарильная группы также могут быть конденсированы или соединены мостиковыми связями с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, с образованием мультициклической системы (например, тетралин, метилendioксифенил, такой как бензо[d][1,3]диоксол-5-ил).

В настоящем документе термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме заменены на выбранный из обозначенных групп, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не будет превышена, и что замещение приведет к получению стабильного соединения. Если заместитель представляет собой оксо или кето (т.е. =O), то заменены 2 атома водорода на указанном атоме. Кето-заместители отсутствуют в ароматических фрагментах. Двойные связи в кольце в настоящем документе представляют собой двойные связи, которые образованы между двумя смежными атомами кольца (например, C=C, C=N или N=N). Под терминами «стабильное соединение» и «стабильная структура» подразумевают, что соединение является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до приемлемой степени чистоты и превращение в эффективный терапевтический агент.

[0438] Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель указан без указания атома, посредством которого такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан посредством любого атома в такой формуле. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только тогда, когда такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

[0439] Когда любая переменная (например, R) встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-2 R-фрагментами, то группа может быть необязательно замещена до двух R-фрагментов, и R в каждом случае выбран независимо от определения R. Кроме того,

комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

[0440] Используемый в настоящем документе термин «гидрокси» или «гидроксил» включает группы с -ОН или -О[•].

[0441] В настоящем документе термин «галоген» или «галогеналкил» относится к фтору, хлору, бромю и йоду.

[0442] Термин «галогеналкил» или «галогеналкоксил» относится к алкилу или алкоксилу, замещенному одним или более атомами галогена.

[0443] В настоящем документе термин «необязательно замещенный галогеналкил» относится к незамещенному галогеналкилу, имеющему указанные заместители, замещающие один или более атомов водорода на одном или более атомах углерода углеводородного скелета. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[0444] В настоящем документе термин «алкокси» или «алкоксил» включает замещенные и незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкоксигрупп или алкоксильных радикалов включают, без ограничения, метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси и пентоксигруппы. Примеры замещенных алкоксигрупп включают галогенированные алкоксигруппы. Алкоксигруппы могут быть замещены такими группами, как алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил или

ароматические или гетероароматические фрагменты. Примеры галогензамещенных алкоксигрупп включают, без ограничения, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси и трихлорметокси.

[0445] В настоящем документе выражения «один или более из А, В или С», «один или более А, В или С», «один или более из А, В и С», «один или более А, В и С», «выбранный из группы, состоящей из А, В и С», «выбранный из А, В и С» и подобные используются взаимозаменяемо и все относятся к выбору из группы, состоящей из А, В и/или С, то есть одного или более А, одного или более В, одного или более С или любой их комбинации, если не указано иное.

[0446] Следует понимать, что в настоящем изобретении предложены способы синтеза соединений любой из Формул, описанных в настоящем документе. В настоящем изобретении также предложены подробные способы синтеза различных раскрытых соединений согласно настоящему изобретению в соответствии со следующими схемами, а также схемами, показанными в Примерах.

[0447] Следует понимать, что во всем описании, где композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, предполагается, что композиции также по существу состоят или состоят из перечисленных компонентов. Аналогичным образом, в тех случаях, когда способы или процессы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии процесса, такие процессы также по существу состоят или состоят из перечисленных стадий обработки. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не имеет значения, до тех пор пока изобретение остается пригодным к применению. Более того, две или более стадий или действий могут быть выполнены одновременно.

[0448] Следует понимать, что способы синтеза согласно настоящему изобретению могут допускать широкое разнообразие функциональных групп, поэтому могут быть использованы различные замещенные исходные материалы. Предложенные способы, в целом, обеспечивают получение требуемого конечного продукта по окончании или вблизи окончания всего процесса, хотя в некоторых случаях может быть желательно дальнейшее превращение соединения в его фармацевтически приемлемую соль.

[0449] Следует понимать, что соединения согласно настоящему описанию могут быть получены различными способами с применением доступных в продаже исходных материалов, соединений, известных из литературных источников, или из легко доступных промежуточных соединений, с использованием стандартных способов синтеза и методик, известных специалистам в данной области техники или понятных специалистам в данной области техники в свете настоящего описания. Стандартные способы синтеза и методики

получения органических молекул, а также трансформации и манипуляции с функциональными группами можно найти в соответствующей научной литературе или в стандартных пособиях, известных в данной области техники. Без ограничения каким-либо одним или несколькими источниками, классические тексты, такие как Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5^е издание, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^е издание, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser и M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, изд., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), включенные в настоящий документ посредством ссылки, являются полезными и признанными справочниками по органическому синтезу, известными специалистам в данной области техники.

[0450] Специалисту в данной области техники следует учесть, что во время осуществления реакционных последовательностей и синтетических схем, описанных в настоящем документе, порядок некоторых стадий может быть изменен, например, как в случае введения и удаления защитных групп. Специалисту в данной области техники будет понятно, что для некоторых групп может потребоваться защита от реакционных условий посредством применения защитных групп. Защитные группы также можно применять для дифференциации аналогичных функциональных групп в молекулах. Перечень защитных групп и способы введения и удаления таких групп представлены в Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^е издание, John Wiley & Sons: New York, 1999.

[0451] Следует понимать, что, если не указано иное, любое описание способа лечения включает применение соединений для обеспечения такого лечения или профилактики, как описано в настоящем документе, а также применение соединений для получения лекарственного средства для лечения или профилактики такого состояния. Лечение включает лечение людей или животных, не относящихся к человеку, включая грызунов, и другие модели заболеваний.

[0452] Используемый в настоящей заявке термин «субъект» включает человека и животных, не относящихся к человеку, а также клеточные линии, клеточные культуры, ткани и органы. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее. Млекопитающее может представлять собой, например, человека или подходящее млекопитающее, не относящееся к человеку, например, примата, мышь, крысу, собаку, кошку, корову, лошадь, козу, верблюда, овцу или свинью. Субъект также может представлять собой птицу или домашнюю птицу. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека.

[0453] В настоящем документе термин «субъект, нуждающийся в этом» относится к субъекту, имеющему заболевание или имеющему повышенный риск развития указанного заболевания. Субъектом, нуждающимся в этом, может быть субъект, у которого ранее было диагностировано или идентифицировано заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе. Субъектом, нуждающимся в этом, может быть субъект, страдающий от заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе. В качестве альтернативы, субъектом, нуждающимся в этом, может быть субъект, имеющий повышенный риск развития такого заболевания или нарушения по сравнению с населением в целом (т.е. субъект, предрасположенный к развитию такого нарушения по сравнению с населением в целом). Субъект, нуждающийся в этом, может иметь рефрактерное или резистентное заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе (т.е. заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе, которое не отвечает или еще не ответило на лечение). Субъект может быть резистентным в начале лечения или может стать резистентным во время лечения. В некоторых вариантах реализации субъект, нуждающийся в этом, получил, без результата, все известные эффективные средства терапии в отношении заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации субъект, нуждающийся в этом, ранее получил по меньшей мере одно средство терапии.

[001] В настоящем документе термин «лечение» или «лечить» описывает ведение и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включает введение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа или сольвата, для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения или для устранения заболевания, состояния или нарушения. Термин «лечить» также может включать лечение клетки *in vitro* или животной модели. Следует понимать, что ссылки на «лечение» включают облегчение установленных симптомов состояния. Таким образом, «лечение» состояния, нарушения или заболевания включает: (1) предотвращение или задержку появления клинических симптомов состояния, нарушения или заболевания, развивающегося у человека, который может быть поражен или предрасположен к состоянию, нарушению или заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет клинических или субклинических симптомов указанного состояния, нарушения или заболевания, (2) ингибирование состояния, нарушения или заболевания, то есть остановку, снижение или задержку развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома, или (3) ослабление или смягчение заболевания, то есть

способствование регрессии состояния, нарушения или заболевания или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

[0454] Следует понимать, что соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват возможно или можно также применять для предотвращения соответствующего заболевания, состояния или нарушения или применять для идентификации подходящих кандидатов для таких целей.

[0455] В настоящем документе термин «предотвращение», «предотвращать» или «защита от» описывает уменьшение или устранение появления симптомов или осложнений такого заболевания, состояния или нарушения.

[0456] Все проценты и соотношения, используемые в настоящем документе, если не указано иное, приведены по массе. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения очевидны из различных примеров. Предоставленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, пригодные для практической реализации настоящего изобретения. Примеры не ограничивают заявленное изобретение. На основании настоящего изобретения специалист в данной области техники может определить и использовать другие компоненты и методологию, пригодные для практической реализации настоящего изобретения.

[0457] В схемах синтеза, описанных в настоящем документе, соединения могут быть изображены с одной конкретной конфигурацией для простоты. Такие конкретные конфигурации не должны быть истолкованы как ограничивающие настоящее изобретение тем или иным изомером, таутомером, региоизомером или стереоизомером, а также как исключаящие смеси изомеров, таутомеров, региоизомеров или стереоизомеров; однако следует понимать, что конкретный изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер может иметь более высокий уровень активности, чем другой изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер.

[0458] Следует понимать, что специалист в данной области техники может обращаться к общим справочным текстам за подробными описаниями известных методик, обсуждаемых в данном документе, или эквивалентных методик. Такие тексты включают Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3^e издание), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18^e издание (1990). Такие тексты, конечно, также могут быть упомянуты при реализации или применении аспекта настоящего изобретения.

[0459] Следует понимать, что в настоящем описании также предложены фармацевтические композиции, содержащие любое соединение, описанное в настоящем документе, в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем.

[0460] В настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» представляет собой состав, содержащий соединения согласно настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту. В одном варианте реализации указанная фармацевтическая композиция находится в нерасфасованном виде или в виде единичной лекарственной формы. Единичная лекарственная форма представляет собой любую из множества форм, включая, например, капсулу, мешок для в/в введения, таблетку, одиночный насос на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава описанного соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в однократной дозе композиции представляет собой эффективное количество и варьируется в зависимости от конкретного применяемого вида лечения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что иногда необходимо вносить рутинные изменения в дозировку в зависимости от возраста и состояния пациента. Доза также будет зависеть от пути введения. Предусмотрены различные пути, включая пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, трансбуккальный, сублингвальный, внутривезикулярный, интратекальный, интраназальный и подобные. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и лекарственные формы для ингаляции. В одном варианте реализации активное соединение смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

[0461] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, анионам, катионам, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

[0462] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает вспомогательное вещество, которое пригодно для получения фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не является биологически или иным образом нежелательной, и включает вспомогательное вещество,

которое является приемлемым для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения у человека. «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», как используется в описании и формуле изобретения, включает как одно, так и более чем одно такое вспомогательное вещество.

[0463] Следует понимать, что фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению составлена таким образом, чтобы быть совместимой с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (например, проглатывание), ингаляционное, трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Значение pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как соляная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы из стекла или пластика.

[0464] Следует понимать, что соединение или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту посредством многих хорошо известных способов, используемых в настоящее время для химиотерапевтического лечения. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено в кровоток или полости тела, или принято перорально, или нанесено через кожу с помощью пластырей. Выбранная доза должна быть достаточной для эффективного лечения, но не настолько высокой, чтобы вызвать неприемлемые побочные эффекты. Состояние заболевания (например, заболевания или нарушения, раскрытых в настоящем документе) и состояние здоровья пациента предпочтительно следует тщательно контролировать во время лечения и в течение разумного периода после него.

[0465] В настоящем документе термин «фармацевтически эффективное количество» относится к количеству фармацевтического агента для лечения, облегчения или предотвращения идентифицированного заболевания или состояния или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего действия. Эффект может быть обнаружен при помощи любого способа анализа, известного в данной области. Точное

эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и состояния здоровья субъекта; характера и степени состояния; и терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества для конкретной ситуации могут быть определены путем рутинных экспериментов, которые находятся в пределах компетенции и суждения врача.

[0466] Следует понимать, что для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть первоначально оценено либо в анализах на культуре клеток, например, опухолевых клеток, либо в животных моделях, обычно на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно применять для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Такую информацию затем можно применять для определения пригодных доз и путей введения у человека. Терапевтическую/профилактическую эффективность и токсичность можно определить с помощью стандартных фармацевтических способов на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции) и LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, и может быть выражено как соотношение, LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительны фармацевтические композиции, которые демонстрируют большие терапевтические индексы. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[0467] Дозировку и введение корректируют, чтобы обеспечить достаточные уровни активного агента(-ов) или поддержать целевой эффект. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают степень тяжести болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, массу тела и пол субъекта, рацион питания, время и частоту введения, комбинацию(-и) лекарственных средств, чувствительность реакции и толерантность/ответ на терапию. Фармацевтические композиции пролонгированного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости выведения конкретного состава.

[0468] Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения согласно настоящему изобретению, могут быть изготовлены общеизвестным способом, например, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть составлены обычным образом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых носителей, содержащих вспомогательные вещества и/или дополнительные вещества, которые облегчают

переработку активных соединений в препараты, которые могут быть применены фармацевтически. Разумеется, подходящий состав зависит от выбранного пути введения.

[0469] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (в случае водорастворимых композиций) или дисперсии и стерильные порошки для незамедлительного получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Подходящие носители для внутривенного введения включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Кремофор EL™ (BASF, Парсиппани, Нью-Джерси) или фосфатно-солевой буфер (ФСБ). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и жидкой настолько, чтобы обеспечивать простое введение через шприц. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытий, таких как лецитин, посредством сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсий, а также с помощью поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительно включить в композицию изотонические агенты, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит, и хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть достигнуто путем включения в композицию агента, замедляющего всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[0470] Стерильные инъекционные растворы можно получать посредством введения активного соединения в требуемом количестве в подходящий растворитель с одним или с комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают путем введения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов, способы получения представляют собой вакуумную сушку и лиофильную сушку, в результате которых из предварительно стерильно отфильтрованного раствора активного ингредиента и любого дополнительного требуемого ингредиента получают порошок.

[0471] Композиции для перорального применения обычно включают инертный

разбавитель или съедобный фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для целей перорального терапевтического введения активное соединение может быть включено со вспомогательными веществами и использовано в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть приготовлены с использованием жидкого носителя для использования в виде ополаскивателя для рта, при этом соединение в жидком носителе используют перорально, прополаскивают и выплевывают или проглатывают. В состав композиции могут быть включены фармацевтически совместимые связывающие агенты и/или адъювантные материалы. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и подобные могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примойел или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат, апельсиновый ароматизатор.

[0472] Для введения путем ингаляции соединения доставляются в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или дозатора, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как углекислый газ, или небулайзера.

[0473] Системное введение также может быть трансмукозальным или трансдермальным. Для трансмукозального или трансдермального введения в состав применяют обеспечивающие проникновение вещества, подходящие для барьера, через который должен проникнуть состав. Такие обеспечивающие проникновение вещества, как правило, известны в данной области техники и включают, например, для трансмукозального введения, детергенты, желчные соли и производные фузидовой кислоты. Трансмукозальное введение может быть осуществлено с помощью назальных спреев или суппозиториев. Для трансдермального введения активные соединения составляют в мази, мази, гели или кремы, которые общеизвестны в данной области техники.

[0474] Активные соединения могут быть получены с фармацевтически приемлемыми носителями, которые защищают соединение от быстрого выведения из организма, например, в виде состава с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Специалистам в данной области техники будут понятны способы получения таких составов. Материалы

также могут быть получены на коммерческой основе от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии (включая липосомы, нацеленные на инфицированные клетки, с моноклональными антителами к вирусным антигенам) также можно применять в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4522811.

[0475] Особенно предпочтительно получать пероральные или парентеральные композиции в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная лекарственная форма, в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъекта, подлежащего лечению; при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта в связи с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация стандартных лекарственных форм согласно настоящему изобретению обусловлена уникальными характеристиками активного соединения и конкретным терапевтическим эффектом, которого необходимо достичь, и напрямую зависит от них.

[0476] В терапевтических применениях дозировки фармацевтических композиций, применяемых в соответствии с настоящим изобретением, варьируют в зависимости от агента, возраста, массы тела и клинического состояния пациента-реципиента, а также от опыта и суждения врача или практикующего клинициста, применяющего терапию, среди других факторов, влияющих на выбранную дозировку. В целом доза должна быть достаточной, чтобы приводить к замедлению и предпочтительно регрессу симптомов заболевания или нарушения, раскрытых в настоящем документе, а также предпочтительно вызывать полную регрессию заболевания или нарушения. Дозировки могут находиться в диапазоне от примерно 0,01 мг/кг в сутки до примерно 5000 мг/кг в сутки. В предпочтительных аспектах дозировки могут находиться в диапазоне от примерно 1 мг/кг в сутки до примерно 1000 мг/кг в сутки. В одном аспекте настоящего изобретения доза будет находиться в диапазоне от примерно 0,1 мг/сутки до примерно 50 г/сутки; от примерно 0,1 мг/сутки до примерно 25 г/сутки; от примерно 0,1 мг/сутки до примерно 10 г/сутки; от примерно 0,1 мг до примерно 3 г/сутки; или от примерно 0,1 мг до примерно 1 г/сутки в виде однократных, разделенных или непрерывных доз (при этом доза может быть скорректирована с учетом массы тела пациента в кг, площади поверхности тела в м² и возраста в годах). Эффективное количество фармацевтического агента представляет собой количество, которое обеспечивает объективно идентифицируемое улучшение, как отмечено клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Улучшение

выживаемости и роста указывает на регрессию. В настоящем документе термин «способ, обеспечивающий эффективную дозу» относится к количеству активного соединения для обеспечения требуемого биологического эффекта у субъекта или клетки.

[0477] Следует понимать, что фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями по введению.

[0478] Следует понимать, что, поскольку соединения согласно настоящему изобретению способны дополнительно образовывать соли, все такие формы также включены в объем заявленного изобретения.

[0479] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным соединений согласно настоящему изобретению, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничения, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины, щелочи, или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и подобные. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, без ограничения, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбоновой, угольной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюкогоптоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликоллиарсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабамовой, бромистоводородной, соляной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изэтиновой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой, азотной, щавелевой, памоевой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропиононовой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфамовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой кислот и часто встречающихся аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т.д.

[0480] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль натрия, соль калия, соль кальция, соль магния, соль диэтиламина, соль холина, соль меглюмина, соль бензатина, соль трометамина, соль аммиака, соль аргинина или соль лизина.

[0481] Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают гексановую

кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, 3-(4-гидроксибензоил)бензойную кислоту, коричную кислоту, 4-хлорбензолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, 4-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновую кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, триметилуксусную кислоту, трет-бутилуксусную кислоту, муконовую кислоту и подобные. Настоящее изобретение также охватывает соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и подобные. Следует понимать, что в форме соли соотношение соединения к катиону или аниону соли может составлять 1:1 или любое соотношение, отличное от 1:1, например, 3:1, 2:1, 1:2 или 1:3.

[0482] Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы присоединения растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), как определено в настоящем документе, одной и той же соли.

[0483] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли вводят перорально, назально, трансдермально, легочно, ингаляционно, буккально, сублингвально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. В одном варианте реализации соединения вводят перорально. Специалисту в данной области техники будут понятны преимущества определенных путей введения.

[0484] Режим дозирования с использованием соединений выбирают в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функцию почек и печени пациента; и конкретное используемое соединение или его соль. Обычно квалифицированный врач или ветеринар может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[0485] Способы составления и введения раскрытых соединений согласно настоящему изобретению можно найти в *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19^е издание, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли применяют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают

инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединения будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения требуемой дозировки в диапазоне, описанном в настоящем документе.

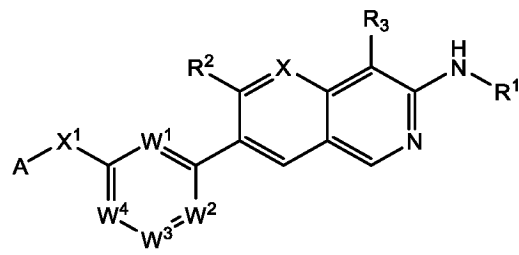
[0486] Все проценты и соотношения, используемые в настоящем документе, если не указано иное, приведены по массе. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения очевидны из различных примеров. Предоставленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, пригодные для практической реализации настоящего изобретения. Примеры не ограничивают заявленное изобретение. На основании настоящего изобретения специалист в данной области техники может определить и использовать другие компоненты и методологию, пригодные для практической реализации настоящего изобретения.

[0487] В схемах синтеза, описанных в настоящем документе, соединения могут быть изображены с одной конкретной конфигурацией для простоты. Такие конкретные конфигурации не должны быть истолкованы как ограничивающие настоящее изобретение тем или иным изомером, таутомером, региоизомером или стереоизомером, а также как исключаящие смеси изомеров, таутомеров, региоизомеров или стереоизомеров; однако следует понимать, что конкретный изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер может иметь более высокий уровень активности, чем другой изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер.

[0488] Все публикации и патентные документы, цитируемые в настоящем документе, включены в него посредством ссылки, как если бы каждая такая публикация или документ были конкретно и по отдельности указаны для включения в настоящий документ посредством ссылки. Цитирование публикаций и патентных документов не является признанием того, что какие-либо из них относятся к известному уровню техники, а также не является признанием их содержания или даты. Теперь, когда настоящее изобретение было описано посредством письменного описания, специалистам в данной области будет понятно, что настоящее изобретение может быть реализовано на практике в различных вариантах реализации, и что приведенное выше описание и приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения последующей формулы изобретения.

Примеры вариантов реализации

[0489] Вариант реализации 1. Соединение Формулы (0):



(0)

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CR^X или N;

R^X представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или C₁-C₆ алкокси, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или C₁-C₆ алкокси необязательно замещен одним или более галогенами, циано, оксо или OH;

W¹ представляет собой N или CR^{W1};

R^{W1} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

W² представляет собой N или CR^{W2};

R^{W2} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W³ представляет собой N или CR^{W3};

R^{W3} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

W⁴ представляет собой N или CR^{W4};

R^{W4} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или S(C₁-C₆ алкил);

R¹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a};

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH₂, NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил), N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил;

R² представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или C₁-C₆ алкокси;

R³ представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или C₁-C₆ алкокси; или

R^1 и R^3 совместно с промежуточными атомами образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо;

X^1 представляет собой $-NR^{X1}-*$, $-C(=O)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NR^{X1})-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1}-*$, $-S(=O)_2NR^{X1}-*$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к А;

R^{X1} независимо представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

А представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12-членный гетероциклоалкил)$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10-членный гетероарил)$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12-членный гетероциклоалкил)$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10-членный гетероарил)$ необязательно замещен одним или более R^A ;

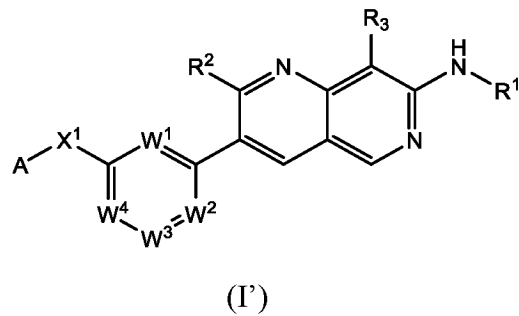
каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где R^{A3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[0490] Вариант реализации 2. Соединение Формулы (I'):



его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W^1 представляет собой N или CR^{W1} ;

R^{W1} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^2 представляет собой N или CR^{W2} ;

R^{W2} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил,

где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W^3 представляет собой N или CR^{W3} ;

R^{W3} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^4 представляет собой N или CR^{W4} ;

R^{W4} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или $S(C_1$ - C_6 алкил);

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH_2 , $NHC(=O)O(C_1$ - C_6 алкил), $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси;

R^3 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси; или

R^1 и R^3 совместно с промежуточными атомами образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо;

X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NR^{X1})-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1}-*$, $-S(=O)_2NR^{X1}-*$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к А;

R^{X1} независимо представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

А представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

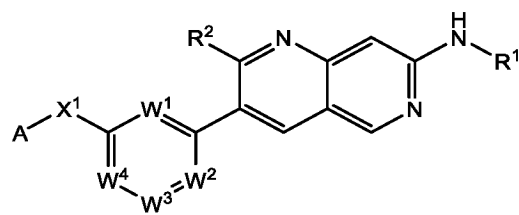
каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где R^{A3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[0491] Вариант реализации 3. Соединение Формулы (I):



(I)

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W^1 представляет собой N или CR^{W1} ;

R^{W1} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^2 представляет собой N или CR^{W2} ;

R^{W2} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил,

где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W^3 представляет собой N или CR^{W3} ;

R^{W3} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^4 представляет собой N или CR^{W4} ;

R^{W4} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или $S(C_1$ - C_6 алкил);

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH_2 , $NHC(=O)O(C_1$ - C_6 алкил), $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой H, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси;

X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NH)-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1-*}$, $-S(=O)_2NR^{X1-*}$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к A;

R^{X1} представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8

циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a};

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, где C₁-C₆ алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

A представляет собой C₁-C₆ алкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, -(C₁-C₆ алкил)-(C₃-C₈ циклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(3-8-членный гетероциклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(C₆-C₁₀ арил) или -(C₁-C₆ алкил)-(5-10-членный гетероарил), где C₁-C₆ алкил, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, -(C₁-C₆ алкил)-(C₃-C₈ циклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(3-8-членный гетероциклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(C₆-C₁₀ арил) или -(C₁-C₆ алкил)-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^A;

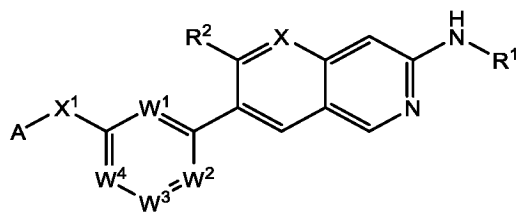
каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1}, NH₂, NHR^{A1}, N(R^{A1})₂, (=N)R^{A1}, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1};

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2}, NH₂, NHR^{A2}, N(R^{A2})₂, C(=O)R^{A2}, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2}; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH₂, N(R^{A3})₂, C(=O)R^{A3}, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил,

где R^{A3} представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил.

[0492] Вариант реализации 4. Соединение Формулы (II'):



(II')

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CR^X или N;

R^X представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси необязательно замещен одним или более галогенами, циано, оксо или OH;

W^1 представляет собой N или CR^{W1} ;

R^{W1} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^2 представляет собой N или CR^{W2} ;

R^{W2} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W^3 представляет собой N или CR^{W3} ;

R^{W3} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^4 представляет собой N или CR^{W4} ;

R^{W4} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или $S(C_1$ - C_6 алкил);

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH_2 , $NHC(=O)O(C_1$ - C_6 алкил), $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой H, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси;

X^1 представляет собой $-NR^{X1}$ -, $-C(=O)NR^{X1}$ -, $-NR^{X1}C(=O)$ -, $-NR^{X1}C(=O)O$ -, $-NR^{X1}N=C$ -, $-NR^{X1}C(=NH)$ -, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1}$ -, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1}$ -, $-S(=O)_2NR^{X1}$ или $-NR^{X1}S(=O)_2$ -, где * обозначает присоединение к A;

R^{X1} представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

A представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где R^{A3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[0493] Вариант реализации 5. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где X представляет собой CR^X .

[0494] Вариант реализации 6. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где X представляет собой N.

[0495] Вариант реализации 7. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где:

W^1 представляет собой CR^{W1} ;

R^{W1} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил;

W^2 представляет собой N или CR^{W2} ;

R^{W2} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил;

W^3 представляет собой N или CR^{W3} ;

R^{W3} представляет собой H или галоген;

W^4 представляет собой N или CR^{W4} ;

R^{W4} представляет собой H или галоген;

R^1 представляет собой H или C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1a} ;

каждый R^{1a} представляет собой циано;

R^2 представляет собой H или циано;

X^1 представляет собой $-NR^{X1}-*$, $-C(=O)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)-*$ или $-NR^{X1}C(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к A;

R^{X1} представляет собой H;

A представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

каждый R^A независимо представляет собой галоген, OH, OR^{A1} , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_3-C_8 циклоалкил, где C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_3-C_8 циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 или C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, OH или C_1-C_6 алкил.

[0496] Вариант реализации 8. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^1 представляет собой CR^{W1} .

[0497] Вариант реализации 9. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W1} представляет собой H.

[0498] Вариант реализации 10. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W1} представляет собой галоген.

[0499] Вариант реализации 11. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^1 представляет собой CH.

[0500] Вариант реализации 12. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^1 представляет собой N.

[0501] Вариант реализации 13. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W1} представляет собой C_1-C_6 алкил.

[0502] Вариант реализации 14. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W1} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6

алкинил.

[0503] Вариант реализации 15. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^2 представляет собой N.

[0504] Вариант реализации 16. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^2 представляет собой CR^{W2} .

[0505] Вариант реализации 17. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W2} представляет собой H.

[0506] Вариант реализации 18. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W2} представляет собой галоген.

[0507] Вариант реализации 19. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^2 представляет собой CH.

[0508] Вариант реализации 20. Соединение по любому из предшествующих вариантах реализации, где R^{W2} представляет собой C_1-C_6 алкил.

[0509] Вариант реализации 21. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^2 представляет собой $C(CH_3)$.

[0510] Вариант реализации 22. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W2} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном.

[0511] Вариант реализации 23. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^1 представляет собой CH, W^2 представляет собой $C(CH_3)$.

[0512] Вариант реализации 24. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^3 представляет собой CR^{W3} .

[0513] Вариант реализации 25. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W3} представляет собой H.

[0514] Вариант реализации 26. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^3 представляет собой CH.

[0515] Вариант реализации 27. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^3 представляет собой N.

[0516] Вариант реализации 28. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W3} представляет собой галоген.

[0517] Вариант реализации 29. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[0518] Вариант реализации 30. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^4 представляет собой CR^{W4} .

- [0519] Вариант реализации 31. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W4} представляет собой Н.
- [0520] Вариант реализации 32. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^4 представляет собой СН.
- [0521] Вариант реализации 33. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где W^4 представляет собой N.
- [0522] Вариант реализации 34. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W4} представляет собой галоген.
- [0523] Вариант реализации 35. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{W4} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил или $S(C_1-C_6$ алкил).
- [0524] Вариант реализации 36. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^1 представляет собой Н, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a} .
- [0525] Вариант реализации 37. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^1 представляет собой Н.
- [0526] Вариант реализации 38. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси необязательно замещен одним или более R^{1a} .
- [0527] Вариант реализации 39. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{1a} .
- [0528] Вариант реализации 40. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^1 представляет собой CH_3 .
- [0529] Вариант реализации 41. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^1 представляет собой CH_2CH_3 .
- [0530] Вариант реализации 42. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{1a} представляет собой галоген, циано, оксо, ОН, NH_2 , $NHC(=O)O(C_1-C_6$ алкил), $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил.
- [0531] Вариант реализации 43. Соединение по любому из предшествующих вариантов

реализации, где R^{1a} представляет собой циано.

[0532] Вариант реализации 44. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^2 представляет собой H, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси.

[0533] Вариант реализации 45. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^2 представляет собой H или циано.

[0534] Вариант реализации 46. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^2 представляет собой H.

[0535] Вариант реализации 47. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^2 представляет собой циано.

[0536] Вариант реализации 48. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NH)-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1-*}$, $-S(=O)_2NR^{X1-*}$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к А.

[0537] Вариант реализации 49. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, в котором * обозначает присоединение к А.

[0538] Вариант реализации 50. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где X^1 представляет собой $-NH-*$, в котором * обозначает присоединение к А.

[0539] Вариант реализации 51. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где X^1 представляет собой $-NR^{X1}C(=O)-*$, в котором * обозначает присоединение к А.

[0540] Вариант реализации 52. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где X^1 представляет собой $-NHC(=O)-*$, в котором * обозначает присоединение к А.

[0541] Вариант реализации 53. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где X^1 представляет собой $-C(=O)NR^{X1-*}$, в котором * обозначает присоединение к А.

[0542] Вариант реализации 54. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где X^1 представляет собой $-C(=O)NH-*$, в котором * обозначает присоединение к А.

[0543] Вариант реализации 55. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где X^1 представляет собой $-NR^{X1}C(=NH)-*$, в котором * обозначает присоединение к А.

[0544] Вариант реализации 56. Соединение по любому из предшествующих вариантов

реализации, где X^1 представляет собой $-NHC(=NH)-*$, в котором * обозначает присоединение к А.

[0545] Вариант реализации 57. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{X1} представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} .

[0546] Вариант реализации 58. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{X1} представляет собой H.

[0547] Вариант реализации 59. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{X1} представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{X1a} .

[0548] Вариант реализации 60. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{X1} представляет собой CH_3 .

[0549] Вариант реализации 61. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{X1a} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном.

[0550] Вариант реализации 62. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A .

[0551] Вариант реализации 63. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0552] Вариант реализации 64. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0553] Вариант реализации 65. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно

замещенный одним или более R^A.

[0554] Вариант реализации 66. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0555] Вариант реализации 67. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0556] Вариант реализации 68. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой имидазолил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0557] Вариант реализации 69. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой оксазолил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0558] Вариант реализации 70. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой имидазо[1,5-*a*]пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0559] Вариант реализации 71. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой 2,3-дигидрофтор[2,3-*c*]пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0560] Вариант реализации 72. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой 2,3-дигидрофтор[3,2-*b*]пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0561] Вариант реализации 73. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой 3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0562] Вариант реализации 74. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изоксазолил, необязательно замещенный одним или более R^A.

[0563] Вариант реализации 75. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой -(С₁-С₆ алкил)-5-10-членный гетероарил), необязательно замещенный одним или более R^A.

[0564] Вариант реализации 76. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой -(С₂ алкил)-(триазолил), необязательно замещенный одним или более R^A.

[0565] Вариант реализации 77. Соединение по любому из предшествующих вариантов

реализации, где А представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0566] Вариант реализации 78. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{пиперидинил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0567] Вариант реализации 79. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где А представляет собой $-(C_1 \text{ алкил})-(\text{тетрагидропиранил})$, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0568] Вариант реализации 80. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где X^1 представляет собой $-\text{NHC}(=\text{O})-*$, где * обозначает присоединение к А, а А представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или более R^A .

[0569] Вариант реализации 81. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, ОН, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} .

[0570] Вариант реализации 82. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой галоген.

[0571] Вариант реализации 83. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой циано.

[0572] Вариант реализации 84. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой ОН.

[0573] Вариант реализации 85. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой $O(R^{A1})$.

[0574] Вариант реализации 86. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой NHR^{A1} .

[0575] Вариант реализации 87. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой $N(R^{A1})_2$.

[0576] Вариант реализации 88. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} .

[0577] Вариант реализации 89. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой C_1 алкил, необязательно замещенный одним или

более R^{A1} .

[0578] Вариант реализации 90. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой C_3 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} .

[0579] Вариант реализации 91. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенный одним или более R^{A1} .

[0580] Вариант реализации 92. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой CH_3 .

[0581] Вариант реализации 93. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой CF_3 .

[0582] Вариант реализации 94. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой $C(CH_3)_2CN$.

[0583] Вариант реализации 95. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} .

[0584] Вариант реализации 96. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой C_3 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} .

[0585] Вариант реализации 97. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^A представляет собой C_4 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{A1} .

[0586] Вариант реализации 98. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH , OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} .

[0587] Вариант реализации 99. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A1} представляет собой галоген.

[0588] Вариант реализации 100. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A1} представляет собой фтор.

[0589] Вариант реализации 101. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A1} представляет собой циано.

[0590] Вариант реализации 102. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A1} представляет собой оксо.

[0591] Вариант реализации 103. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A1} представляет собой ОН.

[0592] Вариант реализации 104. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A1} представляет собой OR^{A2} .

[0593] Вариант реализации 105. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A1} представляет собой NH_2 .

[0594] Вариант реализации 106. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A1} представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A2} .

[0595] Вариант реализации 107. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A2} представляет собой галоген, циано, ОН, NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

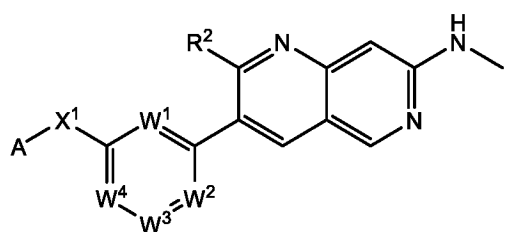
[0596] Вариант реализации 108. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A2} представляет собой галоген.

[0597] Вариант реализации 109. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A2} представляет собой ОН.

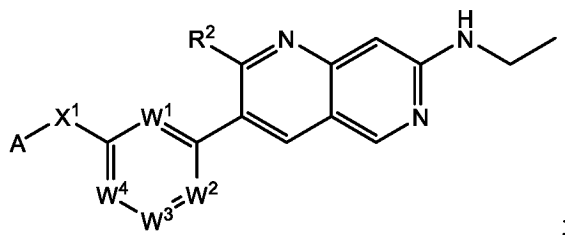
[0598] Вариант реализации 110. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A2} представляет собой C_1-C_6 алкил.

[0599] Вариант реализации 111. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где R^{A3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

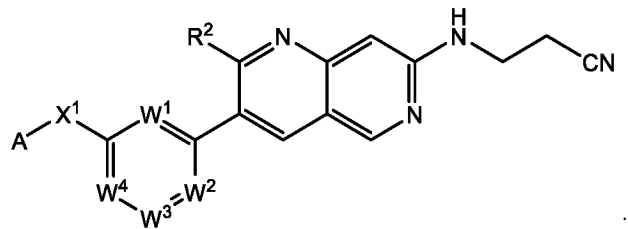
[0600] Вариант реализации 112. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где указанное соединение имеет Формулу (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e) или (I-f):



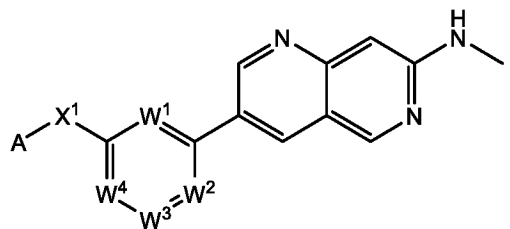
(I-a)



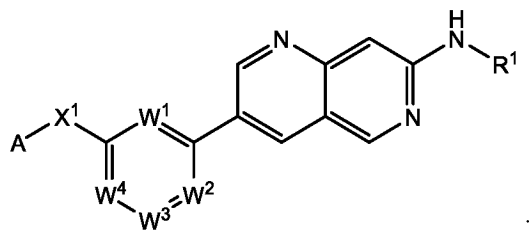
(I-b)



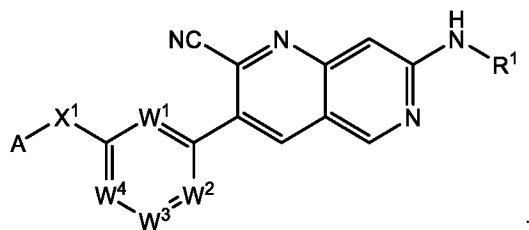
(I-c)



(I-d)



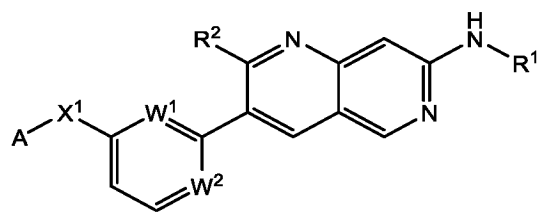
(I-e)



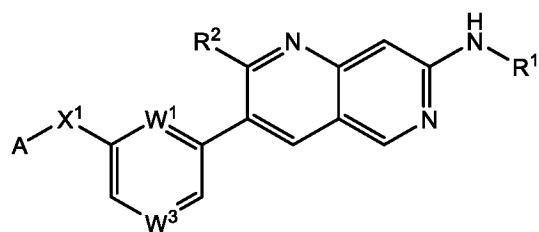
(I-f)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

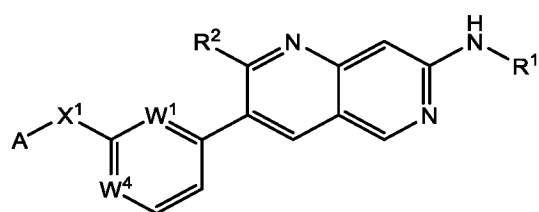
[0601] Вариант реализации 113. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где указанное соединение имеет Формулу (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r), (I-s) или (I-t):



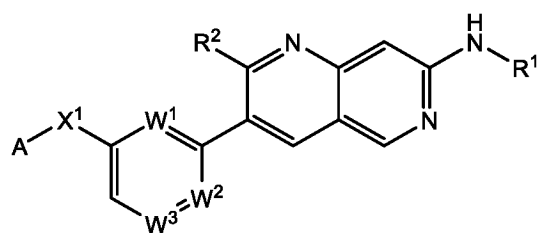
(I-g)



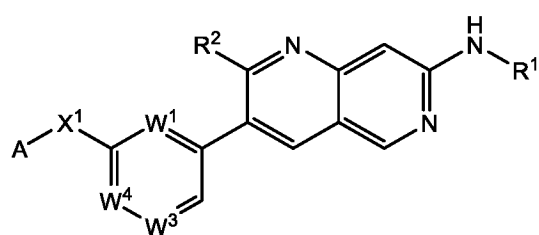
(I-h)



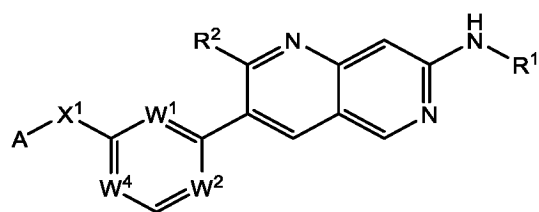
(I-i)



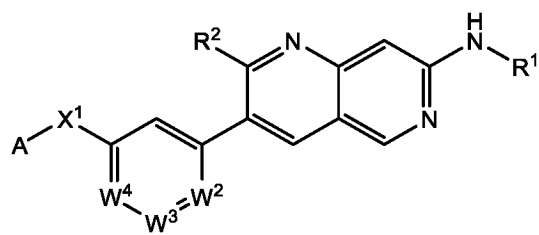
(I-j)



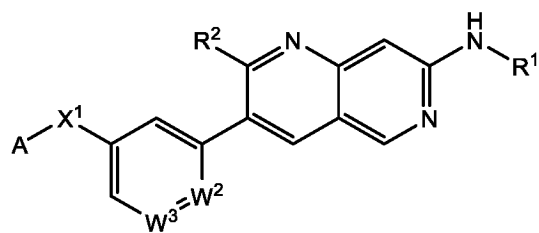
(I-k)



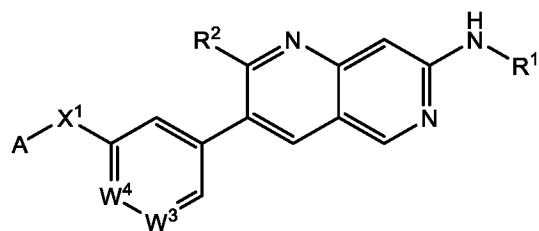
(I-l)



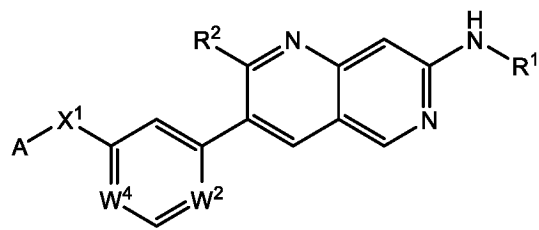
(I-m)



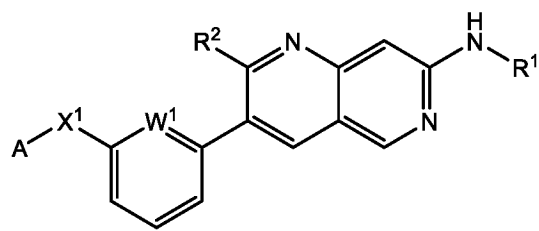
(I-n)



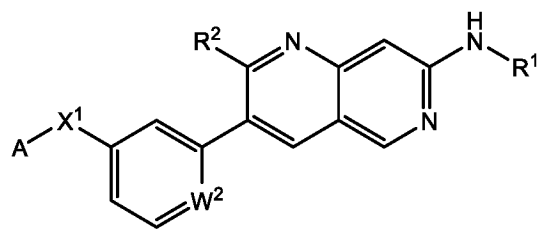
(I-o)



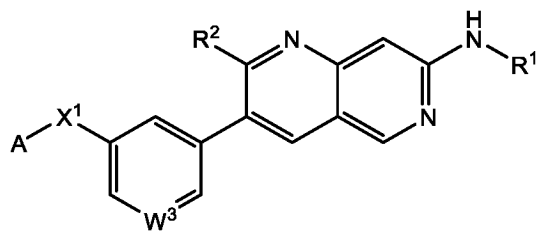
(I-p)



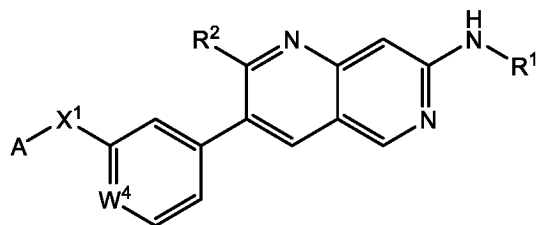
(I-q)



(I-r)



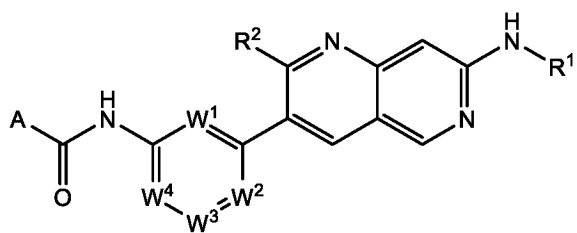
(I-s)



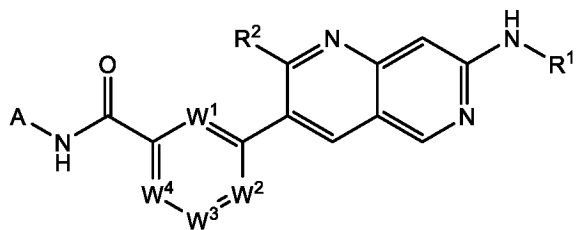
(I-t)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

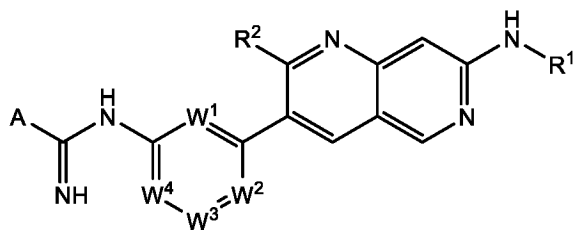
[0602] Вариант реализации 114. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где указанное соединение имеет Формулу (I-u), (I-v), (I-w) или (I-x):



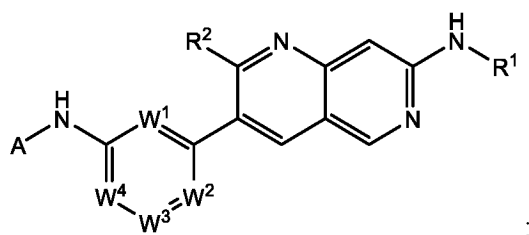
(I-u)



(I-v)



(I-w)



(I-x)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

[0603] Вариант реализации 115. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где указанное соединение выбрано из соединений, описанных в Таблице I или Таблице II, или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

[0604] Вариант реализации 116. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где указанное соединение выбрано из соединений, описанных в Таблице I, или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

[0605] Вариант реализации 117. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации, где указанное соединение выбрано из соединений, описанных в Таблице II, или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

[0606] Вариант реализации 118. Изотопное производное соединения по любому из предшествующих вариантов реализации.

[0607] Вариант реализации 119. Способ получения соединения по любому из предшествующих вариантов реализации.

[0608] Вариант реализации 120. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих вариантов реализации и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

[0609] Вариант реализации 121. Способ лечения или предотвращения рака у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из предшествующих вариантов реализации.

[0610] Вариант реализации 122. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0611] Вариант реализации 123. Применение соединения по любому из предшествующих вариантов реализации для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0612] Вариант реализации 124. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где субъектом является человек.

[0613] Вариант реализации 125. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где рак характеризуется по меньшей мере одной

онкогенной мутацией в гене *BRAF*.

[0614] Вариант реализации 126. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где рак характеризуется по меньшей мере одним онкогенным вариантом B-Raf.

[0615] Вариант реализации 127. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где субъект имеет по меньшей мере одну онкогенную мутацию в гене *BRAF*.

[0616] Вариант реализации 128. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где субъект имеет по меньшей мере одну опухоль и/или раковую клетку, которая экспрессирует онкогенный вариант B-Raf.

[0617] Вариант реализации 129. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где онкогенная мутация представляет собой мутацию класса I. Соответственно, в некоторых вариантах реализации онкогенный вариант B-Raf содержит мутацию класса I.

[0618] Вариант реализации 130. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где онкогенная мутация представляет собой мутацию класса II. Соответственно, в некоторых вариантах реализации онкогенный вариант B-Raf содержит мутацию класса II.

[0619] Вариант реализации 131. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где онкогенная мутация представляет собой мутацию класса III.

[0620] Вариант реализации 132. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где онкогенный вариант B-Raf может представлять собой любой из вариантов B-Raf, представленных в Таблице 1b.

[0621] Вариант реализации 133. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где рак представляет собой гематологический рак.

[0622] Вариант реализации 134. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где рак представляет собой солидный рак.

[0623] Вариант реализации 135. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где рак представляет собой меланому, рак молочной железы, рак головы и шеи, пищеводно-желудочный рак, рак желудка и тонкой кишки, рак легкого, мезотелиому, гепатобилиарный рак, рак поджелудочной железы, рак почки, рак толстого кишечника и прямой кишки, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, саркому мягких тканей, рак ЦНС и головного мозга или рак щитовидной железы.

[0624] Вариант реализации 136. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих вариантов реализации, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак толстого кишечника и прямой кишки, меланому, рак щитовидной железы, гистиоцитоз, рак тонкой кишки, нейроэндокринный рак желудочно-кишечного тракта, карциному неизвестной первичной локализации, немеланомный рак кожи, рак предстательной железы, рак желудка, неходжкинскую лимфому, папиллярную карциному щитовидной железы или глиобластому.

ПРИМЕРЫ

[0625] В иллюстративных целях в примерах синтезируют и тестируют нейтральные соединения Формулы (0), (I'), (I) и (II'). Понимают, что нейтральные соединения Формулы (0), (I'), (I) и (II') могут быть преобразованы в соответствующие фармацевтически приемлемые соли соединений с применением стандартных методик в данной области техники (например, путем омыления сложного эфира до соли карбоновой кислоты или путем гидролиза амида с образованием соответствующей карбоновой кислоты и затем превращения указанной карбоновой кислоты в соль карбоновой кислоты).

[0626] Соединения Формулы (0), (I'), (I) и (II') могут быть получены с использованием способов, подробно описанных в настоящем документе. Специалисты в данной области техники смогут предусмотреть альтернативные пути синтеза с использованием различных исходных материалов и реагентов для получения описанных соединений Формулы (0), (I'), (I) и (II') и внесения дополнительных модификаций. В иллюстративных целях в примерах синтезируют и тестируют соли некоторых соединений Формулы (0), (I'), (I) и (II'). Понимают, что нейтральные соединения Формулы (0), (I'), (I) и (II') могут быть аналогичным образом синтезированы и протестированы с использованием иллюстративных способов, описанных в примерах. Кроме того, понимают, что соли (например, гидрохлоридная соль) соединений Формулы (0), (I'), (I) и (II') могут быть преобразованы в соответствующие нейтральные соединения с применением стандартных методик в данной области техники (например, регулирования pH и необязательно экстракции (например, в водную фазу)).

[0627] Сокращения:

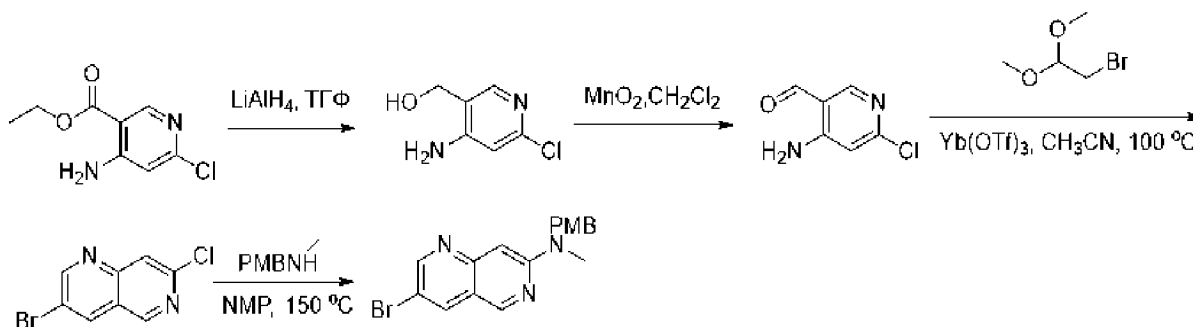
¹ H ЯМР	Спектроскопия протонным ядерным магнитным резонансом
ACN	Ацетонитрил
водн.	Водный
BPO	Бензоилпероксид
BuLi	Бутиллитий
CbzCl	Бензилхлорформиат

CDCl ₃	Дейтерированный хлороформ
DAST	Трифторид диэтиламиносеры
ДХЭ	Дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан
DHP	3,4-Дигидро-2H-пиран
DI EA	N,N-Диизопропилэтиламин
DIPA	Диизопропиламин
DIPEA	N,N-Диизопропилэтиламин
DMA	Диметилацетамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DME	1,2-Диметоксиэтан
DMFA	Диметилформамид
DMPU	1,3-Диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон
DMCO	Диметилсульфоксид
DMCO- <i>d</i> ₆	Гексадейтеродиметилсульфоксид
экв.	Эквиваленты
Et ₃ N	Триэтиламин
Et ₃ SiH	Триэтилсилан
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
ч	Час(ы)
HATU	гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний-3-оксида
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
LAN	Алюмогидрид лития
ЖХ-МС	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LDA	Диизопропиламид лития
LiHMDS	Гексаметилдисилазид лития
mCPBA	3-Хлорпербензойная кислота
М	Молярный
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
мин	Минута(-ы)
MsCl	Метансульфонилхлорид
Н.	Нормальность
NBS	N-Бромсукцинимид
NCS	N-Хлорсукцинимид
NIS	N-Йодсукцинимид
NMP	1-Метил-2-пирролидинон
преп- ВЭЖХ	препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
Py	Пиридин
КТ	комнатная температура
SEMCl	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
СФХ	Сверхкритическая флюидная хроматография
TBAF	Фторид тетрабутиламмония

ТВТУ	Тетрафторборат 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния
ТЭА	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТФАА	Трифторуксусный ангидрид
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ТМР	2,2,6,6-Тетраметилпиперидин
ТМСCF ₃	Триметил(трифторметил)силан
ТМСCl	Хлортриметилсилан
ТМСCN	Триметилсилилцианид
TsCl	Тозилхлорид
TsOH	4-Метилбензолсульфоная кислота
УНР	Гидроперит
В	Выход

Синтез промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1. Синтез 3-бром-N-(4-метоксибензил)-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина



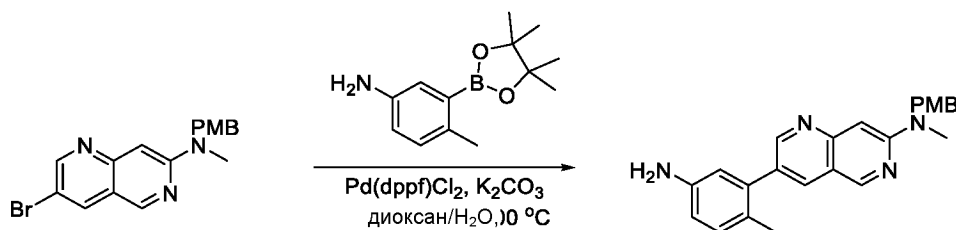
[0628] **Стадия 1.** По частям добавляли алюмогидрид лития (6 мл, 6,0 ммоль) в раствор этил-4-амино-6-хлорникотината (1,0 г, 4,985 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакцию гасили декагидратом сульфата натрия (5,0 г), фильтровали через целит и промывали дихлорметаном (300 мл). Фильтрат концентрировали с получением (4-амино-6-хлорпиридин-3-ил)метанола (830 мг, 5,25 ммоль, 87%) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 159,0 $[M+H]^+$

[0629] **Стадия 2.** К раствору (4-амино-6-хлорпиридин-3-ил)метанола (830 мг, 5,25 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли диоксид марганца (4,6 г, 52,3 ммоль) при 25 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 12 часов реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1), в результате чего получали 4-амино-6-хлорникотинальдегид (560 мг, 3,59 ммоль, 68%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 156,9 $[M+H]^+$

[0630] **Стадия 3.** К смеси 4-амино-6-хлорникотинальдегида (0,4 г, 2,88 ммоль) и трифторметансульфоната иттербия(III) (0,36 г, 0,57 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли 2-бром-1,1-диметоксиэтан (1,0 мл, 8,65 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 7/1) с получением 3-бром-7-хлор-1,6-нафтиридина (270 мг, 1,12 ммоль, 38%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 242,9 $[M+H]^+$

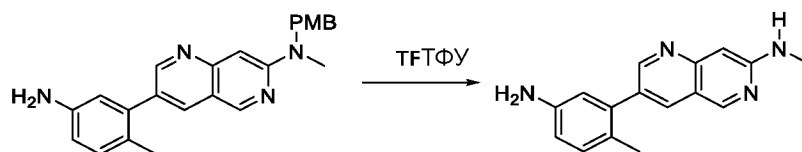
[0631] **Стадия 4.** К раствору 3-бром-7-хлор-1,6-нафтиридина (270 мг, 1,12 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (6 мл) добавляли (4-метоксибензил)метанамин (505 мг, 3,33 ммоль). Смесь перемешивали при 150 °С в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 5/2) с получением 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (180 мг, 0,503 ммоль, 45%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 357,9 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 2. Синтез 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина



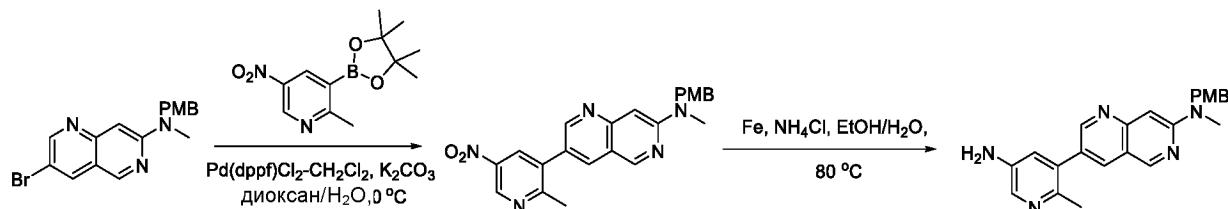
[0632] **Стадия 5.** Смесь 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (180 мг, 0,502 ммоль), 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (164 мг, 0,704 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II)дихлорида (370 мг, 0,0502 ммоль) и карбоната калия (208 мг, 1,506 ммоль) в воде (2 мл) и диоксане (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 100/6) с получением 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (120 мг, 0,313 ммоль, 62%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 385,2 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 3. Синтез 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина



[0633] Смесь 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (600 мг, 1,56 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) и дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Промывали объединенные органические фазы водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 5% метанола в дихлорметане) с получением 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (350 мг, 1,32 ммоль, 85%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 265,2 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 4. Синтез 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина



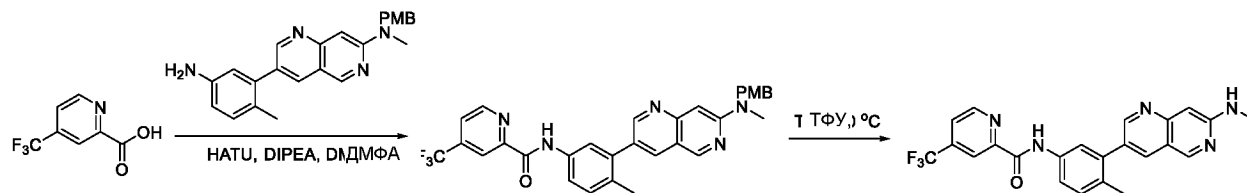
[0634] **Стадия 1.** Смесь 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (250 мг, 0,7 ммоль), 2-метил-5-нитро-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (185 мг, 0,7 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II)дихлорметана (57 мг, 0,07 ммоль) и карбоната калия (193 мг, 1,4 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (5 мл) перемешивали при 100 °С в атмосфере аргона в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением *N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-3-(2-метил-5-нитропиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7-амина (250 мг, 0,60 ммоль, 86%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 416,0 $[M+H]^+$

[0635] **Стадия 2.** Смесь *N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-3-(2-метил-5-нитропиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7-амина (250 мг, 0,60 ммоль), порошкообразного железа (135 мг, 2,4 ммоль)

и хлорида аммония (257 мг, 4,8 ммоль) в этаноле/воде = 5/1 (6 мл) перемешивали при 80 °С в атмосфере аргона в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли водой (20 мл), после чего экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (215 мг, 0,56 ммоль, 93%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 386,1 $[M+H]^+$

Синтез Примеров

Пример 1. Синтез *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 1)

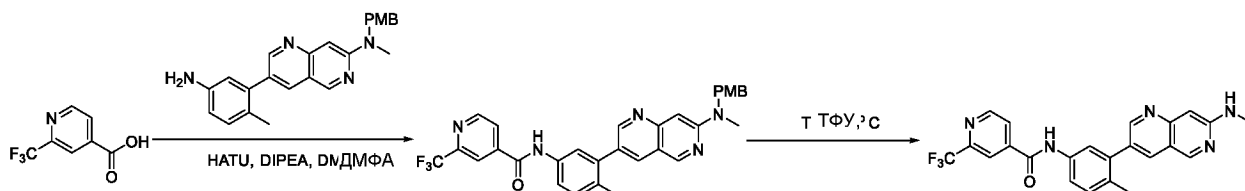


[0636] **Стадия 1.** Раствор 4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,16 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (60,7 мг, 0,47 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида гексафторфосфата (179 мг, 0,32 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (44,5 мг, 0,08 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтрат разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (45 мг, неочищенный) в виде твердого желтого вещества. МС (ИЭР) m/z 558,3 $[M+H]^+$

[0637] **Стадия 2.** Смесь *N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (45 мг, неочищенный) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-

(трифторметил)пиколинамида (23,3 мг, 0,053 ммоль) в виде твердого желтого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 9,10-8,95 (m, 2H), 8,83 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 8,00-7,83 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,30 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 438,2[M+H] $^+$

Пример 2. Синтез N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (Соединение 2)

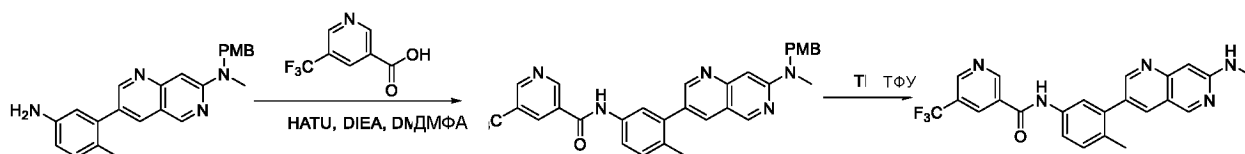


[0638] **Стадия 1.** Раствор 2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (20 мг, 0,10 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (38,7 мг, 0,30 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (76 мг, 0,20 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (38,4 мг, 0,1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 5). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением *N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (40 мг, 0,07 ммоль, 71%) в виде коричневого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 558,3 [M+H] $^+$

[0639] **Стадия 2.** Раствор *N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (40 мг, 0,07 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при 50 °С в течение ночи. Смесь доводили до pH = 8,0 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь концентрировали и растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл). Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (24,5 мг, 0,05 ммоль, 80%) в виде твердого красного вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13-8,12 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 438,3 [M+H] $^+$

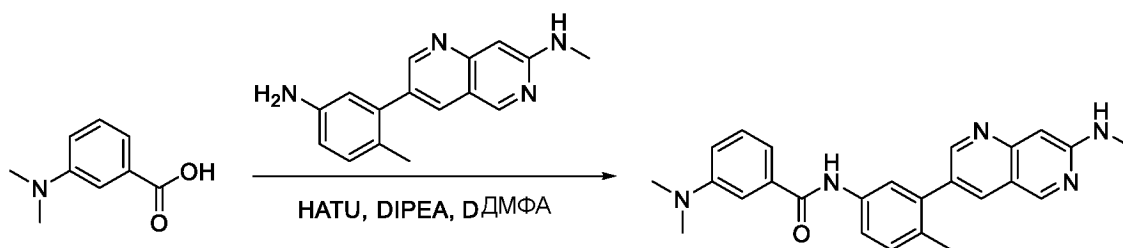
Пример 3. Синтез N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамида (Соединение 3)



[0640] **Стадия 1.** Раствор 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (57,6 мг, 0,15 ммоль), 5-(трифторметил)никотиновой кислоты (34 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (70 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (60 мг, 0,45 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением *N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-(трифторметил)никотинамида (55 мг, 0,10 ммоль, 67%) в виде твердого желтого вещества. МС (ИЭР) m/z 558,2 $[M+H]^+$

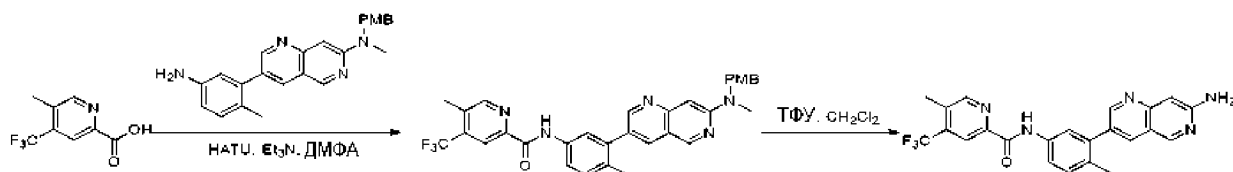
[0641] **Стадия 2.** Раствор *N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-(трифторметил)никотинамида (55 мг, 0,10 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5-(трифторметил)никотинамида (20,0 мг, 0,0456 ммоль, 46%) в виде твердого желтого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,75-7,78 (d, 2H), 7,37-7,39 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,86-2,87 (s, 3H), 2,29-2,32 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 438,1 $[M+H]^+$

Пример 4. Синтез 3-(диметиламино)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)бензамида (Соединение 4)



[0642] К раствору 3-(диметиламино)бензойной кислоты (50 мг, 0,30 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли 3-(диметиламино)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)бензамид (80 мг, 0,30 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида (230 мг, 0,60 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (117 мг, 0,90 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Остаток разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл x 3) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-(диметиламино)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)бензамида (33,0 мг, 0,08 ммоль, 27%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 4H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,86 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,21 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 412,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 5. Синтез 5-Метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 5)

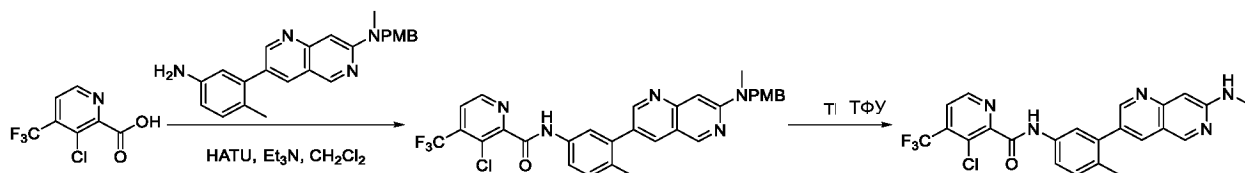


[0643] **Стадия 1.** Смесь 5-метил-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (56 мг, 0,15 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида (67 мг, 0,18 ммоль) и триэтиламина (44 мг, 0,44 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (20 мл). Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (3 мл) и высушивали с получением *N*-(3-(7-(4-

метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-метил-4-(трифторметил)пиколинамида (40 мг, 0,07 ммоль, 47%) в виде твердого желтого вещества. МС (ИЭР) m/z 572,1 $[M+H]^+$

[0644] **Стадия 2.** В раствор *N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-метил-4-(трифторметил)пиколинамида (40 мг, 0,07 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (22,7 мг, 0,05 ммоль, 72%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,3-8,19 (m, 2H), 7,99-7,83 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,90 (q, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 452,1 $[M+H]^+$

Пример 6. Синтез 3-хлор-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 6)

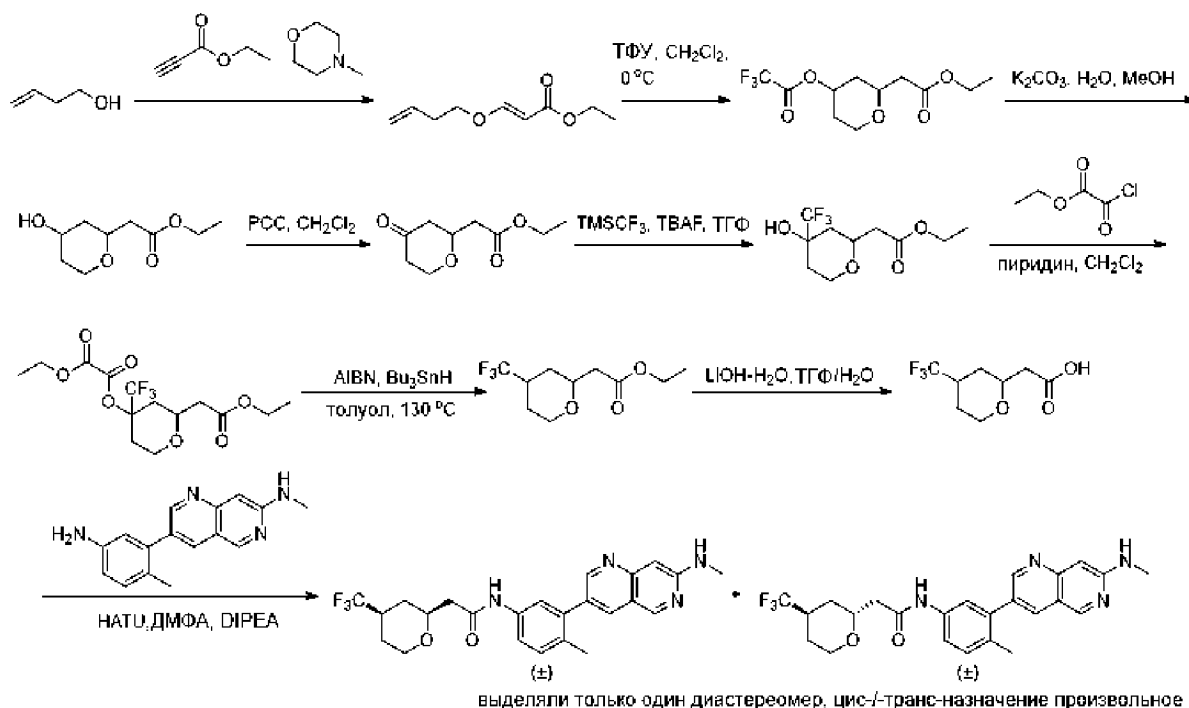


[0645] **Стадия 1.** Раствор 3-хлор-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (0,10 г, 0,44 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (0,17 г, 0,44 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (0,25 г, 0,67 ммоль) и триэтиламина (0,16 г, 1,55 ммоль) в дихлорметане (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-хлор-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (110 мг, 0,19 ммоль, 42%) в виде твердого белого вещества. МС (ИЭР) m/z 592,3 $[M+H]^+$

[0646] **Стадия 2.** Раствор 3-хлор-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (100 мг, 0,17 ммоль) в

трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-хлор-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (59,9 мг, 0,13 ммоль, 75%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,87 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,28 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 472,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 7. Синтез *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетамида (Соединение 7)



[0647] **Стадия 1.** В раствор этилпропионата (6,2 г, 63,20 ммоль) в этиловом эфире (80 мл) последовательно добавляли 4-метилморфолин (6,3 г, 62,29 ммоль) и бут-3-ен-1-ол (4,25 г, 58,94 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь вливали в 0,5 М водную уксусную кислоту (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 30/1, затем 10/1) с получением этил-3-(бут-3-енилокси)акрилата (9,6 г, 56,4 ммоль, 96%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,59$ (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,22-5,09 (m, 3H), 4,16

(q, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,89 (t, $J = 4,4$ Гц, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 4,7$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 171,1 [M-56+H]⁺

[0648] **Стадия 2.** Трифторуксусную кислоту (25 мл) добавляли к раствору этил-3-(бут-3-енилокси)акрилата (9,6 г, 56,4 ммоль) в дихлорметане (150 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали холодным 1 М раствором бикарбоната натрия (100 мл). Органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-этокси-2-оксоэтил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-2,2,2-трифторацетата (14,1 г, 49,6 ммоль, 88%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 285,1 [M+H]⁺

[0649] **Стадия 3.** Карбонат калия (13,71 г, 99,2 ммоль) в воде (200 мл) добавляли к раствору 2-(2-этокси-2-оксоэтил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил 2,2,2-трифторацетата (14,1 г, 49,6 ммоль) в метаноле (80 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли уксусную кислоту до достижения pH = 7. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением этил-2-(4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-2-ил)ацетата (6,8 г, 36,1 ммоль, 73%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 189,1 [M+H]⁺

[0650] **Стадия 4.** Хлорхромат пиридиния (11,68 г, 54,2 ммоль) добавляли к раствору этил-2-(4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-2-ил)ацетата (6,8 г, 36,1 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Раствор фильтровали через силикагель, промывая этилацетатом (200 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением этил-2-(4-оксотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)ацетата (5 г, 26,9 ммоль, 74%) в виде бесцветного масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta = 4,32-4,06$ (m, 4H), 3,71 (m, 1H), 2,71-2,33 (m, 6H), 1,28 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 187,1 [M+H]⁺

[0651] **Стадия 5.** Фторид тетрабутиламмония (1 М в тетрагидрофуране) (2 мл, 2 ммоль) добавляли к раствору этил-2-(4-оксотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)ацетата (372 мг, 2 ммоль) и триметил(трифторметил)силана (426 мг, 3 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1), в результате

чего получали этил-2-(4-гидрокси-4-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)ацетат (400 мг, 1,56 ммоль, 78%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4,20-4,11 (m, 3H), 3,99-3,68 (m, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,74-2,57 (m, 2H), 2,21-2,05 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,29-1,24 (m, 3H). МС (ИЭР) m/z 257,0 [M+H]⁺

[0652] **Стадия 6.** Этил-2-хлор-2-оксоацетат (531 мг, 4,0 ммоль) добавляли к раствору этил-2-(4-гидрокси-4-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)ацетата (500 мг, 2,0 ммоль) и пиридина (463 мг, 5,9 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном (40 мл), промывали 1 н. хлористоводородной кислотой (10 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-илэтилоксалата (400 мг, 1,11 ммоль, 57%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 357,1 [M+H]⁺

[0653] **Стадия 7.** Раствор азобисизобутиронитрила (55 мг, 0,34 ммоль) и гидрида трибутилолова (653 мг, 2,25 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли к раствору 2-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-илэтилоксалата (400 мг, 1,11 ммоль) в толуоле (8 мл) при 130°C. Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл), гасили насыщенным водным раствором фторида калия (40 мл) и фильтровали. Фильтрат отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным раствором фторида калия (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением этил-2-(4-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)ацетата (200 мг, 0,83 ммоль, 74%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 241,3 [M+H]⁺

[0654] **Стадия 8.** Моногидрат гидроксида лития (175 мг, 4,2 ммоль) добавляли к раствору этил-2-(4-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)ацетата (200 мг, 0,83 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) и воде (6 мл) при t 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и концентрировали с удалением тетрагидрофурана. Водный слой подкисляли до pH = 3 с помощью 4 н. хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(4-

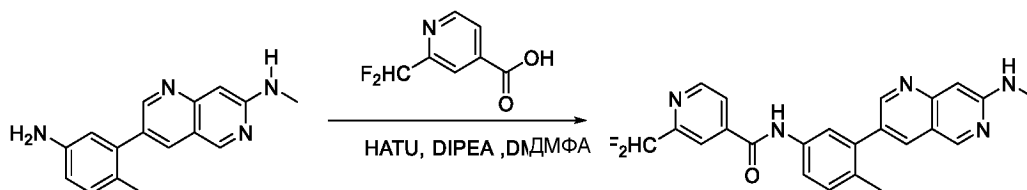
(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,47 ммоль, 59%) в виде желтого масла. Неочищенное вещество использовали без дополнительной очистки.

МС (ИЭР) m/z 213,1 $[M+H]^+$

[0655] **Стадия 9.** В раствор 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (120 мг, 0,45 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли гексафторфосфат *N,N*-диизопропилэтиламина (176 мг, 1,36 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксид (259 мг, 0,68 ммоль) и 2-(4-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)уксусную кислоту (96 мг, 0,45 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением

N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)ацетамида (42,9 мг, 0,09 ммоль, 21%) в виде желтого твердого вещества. Был обнаружен и выделен только один диастереомер, который был произвольно определен как *цис*-изомер. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,89 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 3,77-3,82 (m, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,52-2,55 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,69 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,18-1,27 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 459,3 $[M+H]^+$

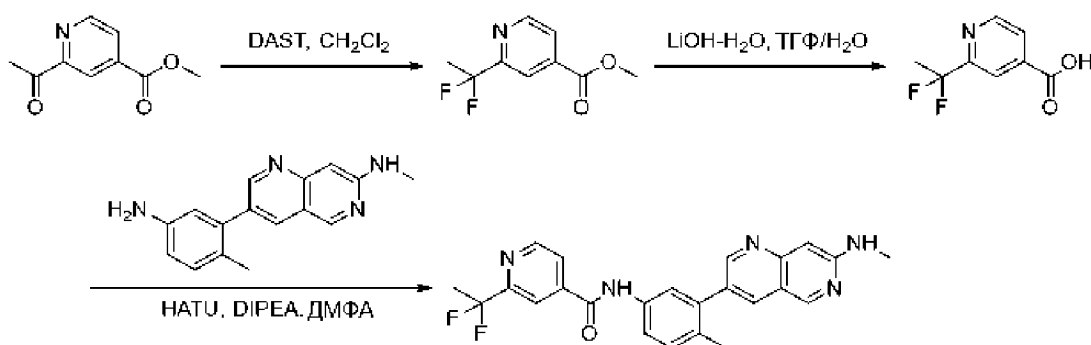
Пример 8. Синтез 2-(дифторметил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (Соединение 8)



[0656] К раствору 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (200 мг, 0,76 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (293 мг, 2,27 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксид (432 мг, 1,14 ммоль) и 2-(дифторметил)изоникотиновую кислоту (131 мг, 0,76 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 2-(дифторметил)-*N*-(4-метил-3-

(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенилизоникотинамида (93,4 мг, 0,22 ммоль, 30%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,68 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,81 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,89-7,22 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 2,29 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 420,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 9. Синтез 2-(2-фторпропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенилизоникотинамида (Соединение 9)



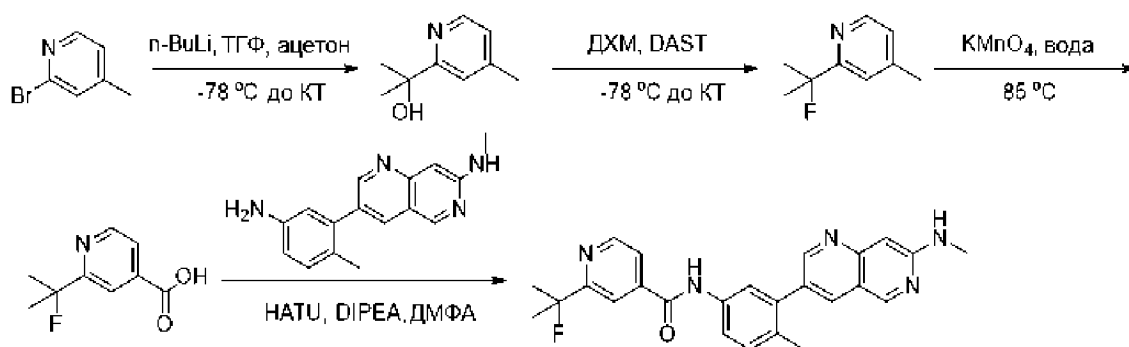
[0657] **Стадия 1.** Смесь метил-2-ацетилизоникотината (300 мг, 1,67 ммоль) и трифторида диэтиламиносеры (675 мг, 4,19 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/9) с получением метил-2-(1,1-дифторэтил)изоникотината (100 мг, 0,50 ммоль, 29,8%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 202,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0658] **Стадия 2.** Смесь 2-(1,1-дифторэтил)изоникотината (100 мг, 0,50 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (42 мг, 1,00 ммоль) в тетраэдрофуране (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток повторно растворяли в воде (5 мл). Полученный раствор подкисляли разбавленной соляной кислотой до pH = 5. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и высушивали с получением 2-(1,1-дифторэтил)изоникотиновой кислоты (60 мг, 0,32 ммоль, 64%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 188,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0659] **Стадия 3.** Смесь 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (42 мг, 0,16 ммоль), 2-(1,1-дифторэтил)изоникотиновой кислоты (30 мг, 0,16 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (41 мг, 0,32 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (73 мг, 0,19

ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 2-(1,1-дифторэтил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (20 мг, 0,046 ммоль, 29%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,84-8,76 (m, 2H), 8,81-8,78 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,02 (t, *J* = 20,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 433,8 [M+H]⁺

Пример 10. Синтез 2-(2-фторпропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (Соединение 10)



[0660] **Стадия 1.** В раствор 2-бром-4-метилпиридина (1,0 г, 5,85 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) под защитой аргоном при -78 °С по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М в гексане, 2,80 мл, 7,02 ммоль). После перемешивания при этой температуре в течение 30 мин добавляли ацетон (2 мл). Смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре на еще 1 час. Гасили смесь насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/3) с получением 2-(4-метилпиридин-2-ил)пропан-2-ола (500 мг, 3,31 ммоль, 57%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) *m/z* 152,3[M+H]⁺

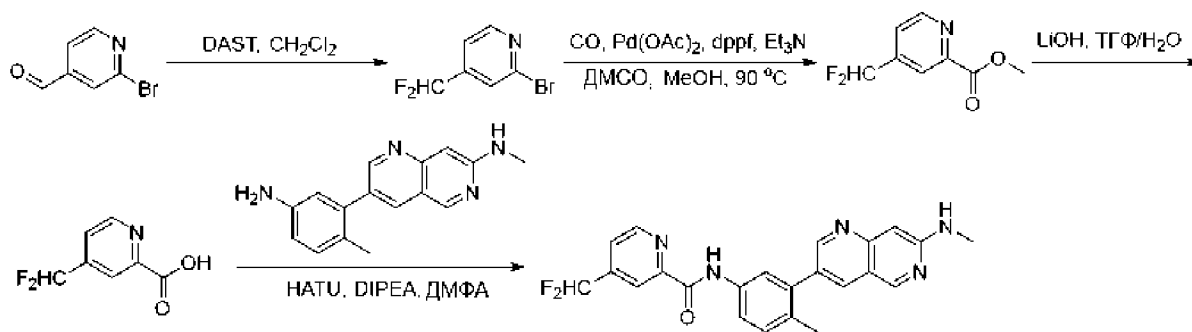
[0661] **Стадия 2.** К раствору 2-(4-метилпиридин-2-ил)пропан-2-ола (500 мг, 3,31 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78 °С добавляли трифторид диэтиламиносеры (799 мг, 4,96 ммоль) и оставляли смесь для перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов. Разбавляли реакцию водой и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3).

Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 8/92) с получением 2-(2-фторпропан-2-ил)-4-метилпиридина (300 мг, 1,96 ммоль, 59%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 154,3[M+H]⁺

[0662] **Стадия 3.** Смесь 2-(2-фторпропан-2-ил)-4-метилпиридина (250 мг, 1,63 ммоль) и перманганата калия (644 мг, 4,08 ммоль) в воде (10 мл) перемешивали при 85 °С в течение 3 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и подкисляли разбавленной хлористоводородной кислотой до pH = 5. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (80 мг, 0,44 ммоль, 27%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 184,2[M+H]⁺

[0663] **Стадия 4.** Смесь 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (116 мг, 0,44 ммоль), 2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (80 мг, 0,44 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (114 мг, 0,88 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (200 мг, 0,53 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил, В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 2-(2-фторпропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (26,6 мг, 0,062 ммоль, 14%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Гц, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 429,8 [M+H]⁺

Пример 11. Синтез 4-(диформетил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 11)



[0664] **Стадия 1.** К раствору 2-бромизоникотинальдегида (500 мг, 2,68 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (863 мг, 5,36 ммоль), и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/9) с получением 2-бром-4-(дифторметил)пиридина (390 мг, 1,88 ммоль, 70%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 208,1 $[M+H]^+$

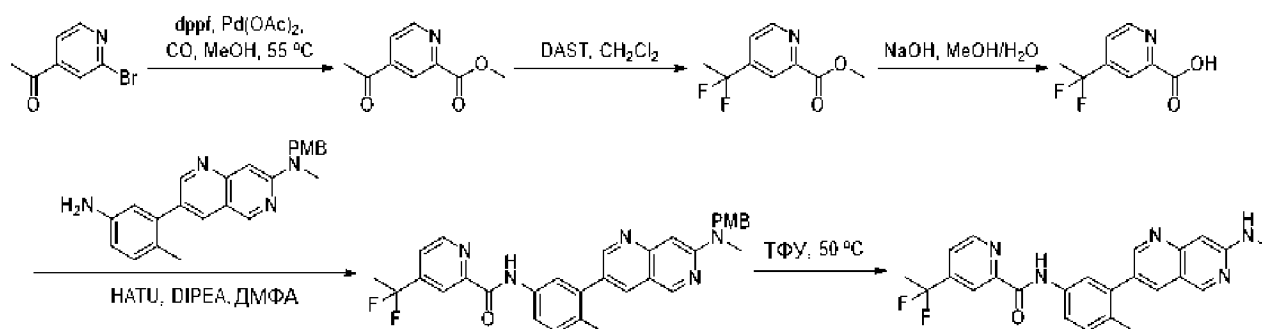
[0665] **Стадия 2.** К раствору 2-бром-4-(дифторметил)пиридина (390 мг, 1,88 ммоль) в диметилсульфоксиде (6 мл) и метаноле (4 мл) добавляли триэтиламин (570 мг, 5,64 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (416 мг, 0,75 ммоль) и ацетат палладия (84,4 мг, 0,37 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 90 °С в атмосфере монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили водой/льдом (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/1) с получением метил-4-(дифторметил)пиколината (230 мг, 1,22 ммоль, 65%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 188,3 $[M+H]^+$

[0666] **Стадия 3.** Раствор метил-4-(дифторметил)пиколината (230 мг, 1,22 ммоль) и гидроксида лития (58 мг, 2,44 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и воде (2 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме с получением 4-(дифторметил)пиколиновой кислоты (150 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 174,0 $[M+H]^+$

[0667] **Стадия 4.** В раствор 4-(дифторметил)пиколиновой кислоты (70 мг, 0,40 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (84 мг, 0,32 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (304 мг, 0,80 ммоль) и *N,N*-

диизопропилэтиламин (155 мг, 1,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(дифторметил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (8,0 мг, 0,02 ммоль, 5%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,27-8,24 (m, 2H), 7,94-7,87 (m, 3H), 7,39-7,12 (m, 2H), 6,91-6,90 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,86 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,29 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 420,1 [M+H]⁺

Пример 12. Синтез 4-(1,1-дифторэтил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 12)



[0668] **Стадия 1.** К раствору 1-(2-бромпиридин-4-ил)этан-1-она (3 г, 15,15 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (830 мг, 1,5 ммоль) и ацетат палладия (II) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в атмосфере монооксида углерода в течение 16 часов. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/4) с получением метил-4-ацетилпиколината (860 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) *m/z* 180,1[M+H]⁺

[0669] **Стадия 2.** В раствор метил-4-ацетилпиколината (250 мг, 1,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (670 мг, 4,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) при 0 °С и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток

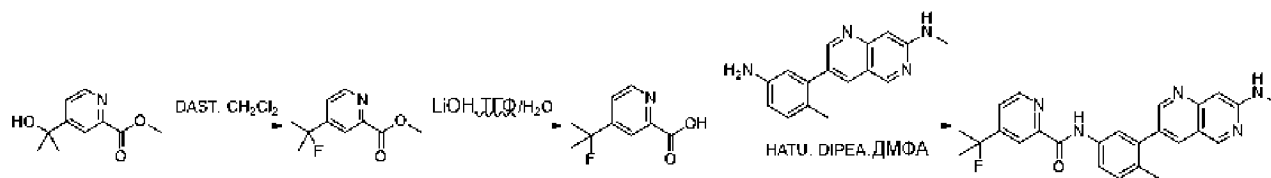
очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/3) с получением метил-4-(1,1-дифторэтил)пиколината (55 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 202,1[M+H]⁺

[0670] **Стадия 3.** В раствор метил-4-(1,1-дифторэтил)пиколината (55 мг, 0,27 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид натрия (32,8 мг, 0,82 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-(1,1-дифторэтил)пиколиновой кислоты (32 мг, 0,17 ммоль) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 188,1[M+H]⁺

[0671] **Стадия 4.** Раствор 4-(1,1-дифторэтил)пиколиновой кислоты (15 мг, 0,08 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (30 мг, 0,24 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (60 мг, 0,08 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (30,7 мг, 0,08 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтрат разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(1,1-дифторэтил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (40 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 554,3 [M+H]⁺

[0672] **Стадия 5.** Смесь 4-(1,1-дифторэтил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (40 мг, неочищенный) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (12,7 мг, 0,029 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,99-7,79 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,97-6,83 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (t, *J* = 19,3 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 434,1[M+H]⁺

Пример 13. Синтез 4-(2-фторпропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 13)



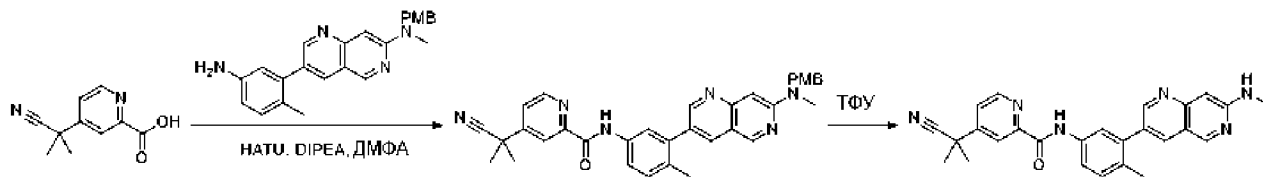
[0673] **Стадия 1.** В раствор метил-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиколината (150 мг, 0,76 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (245 мг, 1,52 ммоль), и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/9) с получением метил-4-(2-фторпропан-2-ил)пиколината (90 мг, 0,45 ммоль, 60%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 198,3 $[M+H]^+$

[0674] **Стадия 2.** Раствор метил-4-(2-фторпропан-2-ил)пиколината (90 мг, 0,45 ммоль) и гидроксида лития (22 мг, 0,90 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме с получением 4-(2-фторпропан-2-ил)пиколиновой кислоты (60 мг, 0,33 ммоль, 72%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 184,0 $[M+H]^+$

[0675] **Стадия 3.** В раствор 4-(2-фторпропан-2-ил)пиколиновой кислоты (60 мг, 0,33 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (40 мг, 0,16 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (251 мг, 0,66 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (128 мг, 0,99 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(2-фторпропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (2,1 мг, 0,005 ммоль, 1,5%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,72 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,23 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 430,2 $[M+H]^+$

Пример 14. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-

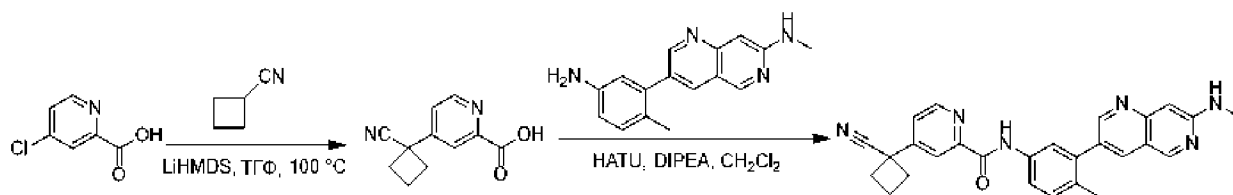
нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 14)



[0676] **Стадия 1.** К раствору 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,16 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (60 мг, 0,16 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (67 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (62 мг, 0,48 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл x 3) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/4) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (45 мг, 0,081 ммоль, 51%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 556,8 $[M+H]^+$

[0677] **Стадия 2.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (45,0 мг, 0,081 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метилмино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (23,5 мг, 0,054 ммоль, 67%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,84 (q, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,76 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 436,8 $[M+H]^+$

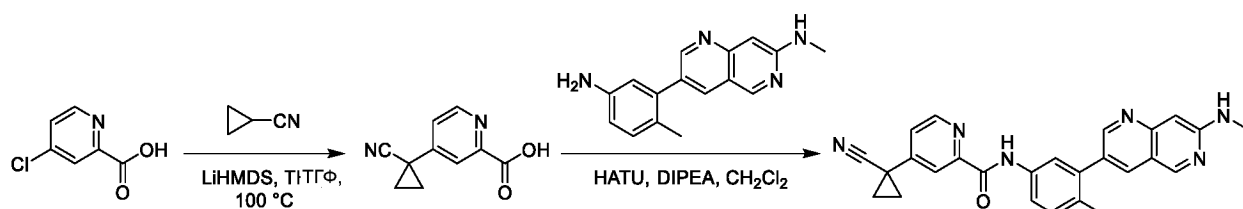
Пример 15. Синтез 4-(1-цианоциклобутил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 15)



[0678] **Стадия 1.** Смесь 4-хлорпиколиновой кислоты (1 г, 6,37 ммоль), циклобутанкарбонитрила (1,54 г, 19,11 ммоль) и гексаметилдисилазида лития (12,4 мл, 19,11 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и доводили до pH = 3-4 с помощью 6 н. хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали 15% изопропанолом/дихлорметаном (10 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(1-цианоциклобутил)пиколиновой кислоты (260 мг, 1,28 ммоль, 20%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 203,2 $[M+H]^+$

[0679] **Стадия 2.** Смесь 4-(1-цианоциклобутил)пиколиновой кислоты (83 мг, 0,41 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (90 мг, 0,34 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (260 мг, 0,68 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (220 мг, 1,7 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(1-цианоциклобутил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (44,9 мг, 0,10 ммоль, 29%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,82 (dd, J = 8,6, 3,6 Гц, 2H), 8,23 (dd, J = 16,3, 1,6 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 5.1, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,87 (d, J = 4,9 Гц, 3H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,04 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 449,1 $[M+H]^+$

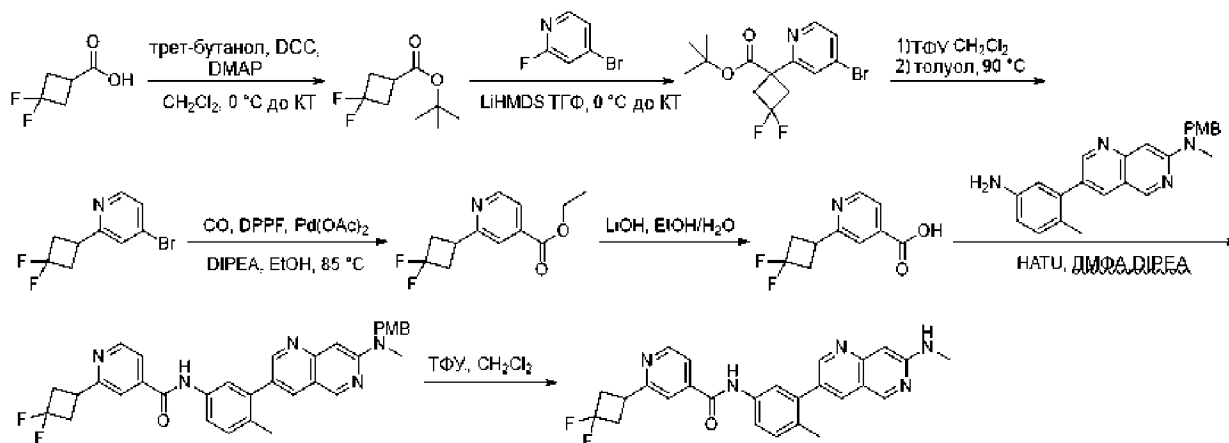
Пример 16. Синтез 4-(1-цианоциклопропил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 16)



[0680] **Стадия 1.** Смесь 4-хлорпиколиновой кислоты (1 г, 6,37 ммоль), циклопропанкарбонитрила (1,28 г, 19,11 ммоль) и гексаметилдисилазида лития (12,4 мл, 19,11 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и доводили до pH = 3-4 с помощью 6 н. хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали 15% изопропанолом/дихлорметаном (10 мл x 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(1-цианоциклопропил)пиколиновой кислоты (460 мг, 2,45 ммоль, 38%) в виде желтого твердого вещества.

[0681] **Стадия 2.** Смесь 4-(1-цианоциклопропил)пиколиновой кислоты (77 мг, 0,41 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (90 мг, 0,34 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (260 мг, 0,68 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (220 мг, 1,7 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(1-цианоциклопропил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (51,1 мг, 0,117 ммоль, 34%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00-7,83 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,7 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 2,3 Гц, 2H), 1,78 (d, *J* = 2,5 Гц, 2H). МС (ИЭР) *m/z* 435,1 [M+H]⁺

Пример 17. Синтез 2-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (Соединение 17)



[0682] **Стадия 1.** 3,3-Дифторциклобутан-1-карбоновую кислоту (5,0 г, 36,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и охлаждали на ледяной бане. В раствор порциями добавляли *N,N*-диметилпиридин-4-амин (448,5 мг, 3,68 ммоль), затем одной порцией *tert*-бутанол (5,4 г, 73,5 ммоль). Добавляли по каплям 1 М раствор *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида в дихлорметане (8,3 г, 40,4 ммоль), поддерживая температуру ниже 10 °С. Полученную суспензию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Твердое вещество удаляли путем фильтрации. Фильтрат последовательно промывали 2 н. соляной кислотой (60 мл x 2), водой (60 мл x 2) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде смеси белого твердого вещества и желтого масла. К смеси добавляли пентан (60 мл) и затем фильтровали через слой силикагеля, элюируя пентаном. Фильтрат концентрировали с получением *tert*-бутил-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата (4,0 г, 20,8 ммоль, 57%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,84-2,72 (m, 5H), 1,46 (s, 9H).

[0683] **Стадия 2.** По каплям добавляли раствор гексаметилдисилазида лития (12,1 мл, 19,3 ммоль, 1,6 М раствор в тетрагидрофуране) в раствор 4-бром-2-фторпиридина (2,6 г, 14,9 ммоль) и *tert*-бутил-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата (3,4 г, 17,8 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. при той же температуре, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Гасили смесь насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 0-20% этилацетат в петролейном эфире), с получением *tert*-бутил-1-(4-бромпиридин-2-ил)-3,3-

дифторциклобутан-1-карбоксилата (1,0 г, 2,88 ммоль, 22%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 347,0 $[M+H]^+$

[0684] **Стадия 3.** В раствор *трет*-бутил-1-(4-бромпиридин-2-ил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата (1,0 г, 2,88 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,2 г, 11,52 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов. Растворитель удаляли в вакууме и добавляли толуол (20 мл). Полученную смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1:4) с получением 4-бром-2-(3,3-дифторциклобутил)пиридина (600 мг, 2,43 ммоль, 85%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 248,0 $[M+H]^+$

[0685] **Стадия 4.** Раствор 4-бром-2-(3,3-дифторциклобутил)пиридина (600 мг, 2,43 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (269 мг, 0,49 ммоль), ацетата палладия (II) (57 мг, 0,24 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (940 мг, 7,29 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали при 85 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. После завершения охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 242,2 $[M+H]^+$

[0686] **Стадия 5.** Смесь этил-2-(3,3-дифторциклобутил)изоникотината и гидроксида лития (175 мг, 7,3 ммоль) в воде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем органический растворитель удаляли. Остаток промывали этилацетатом (20 мл). Водную фазу подкисляли с помощью 1 н. соляной кислоты до тех пор, пока не образовывался осадок. Смесь фильтровали. Промывали твердое вещество водой (20 мл) и сушили с получением 2-(3,3-дифторциклобутил)изоникотиновой кислоты (260 мг, 1,22 ммоль, 51% за две стадии) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 214,1 $[M+H]^+$

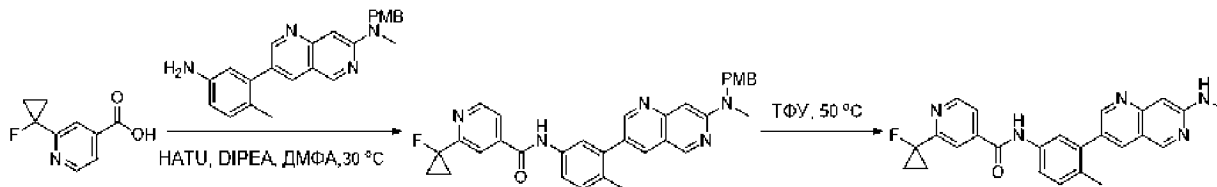
[0687] **Стадия 6.** К раствору 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (99 мг, 0,26 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (100 мг, 0,77 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (147 мг, 0,39 ммоль) и 2-(3,3-дифторциклобутил)изоникотиновую кислоту (55 мг, 0,26 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат) с получением 2-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-

(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида (70 мг, 0,12 ммоль, 50%) в виде желтого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z 580,2 $[M+H]^+$

[0688] Стадия 7. Смесь 2-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида (70 мг, 0,12 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 2-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (35,2 мг, 0,08 ммоль, 64%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,77-8,82 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 7,74 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,61-3,66 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 4H). МС (ИЭР) m/z 460,0 $[M+H]^+$

Пример 18. Синтез 2-(1-фторциклопропил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (Соединение 18)

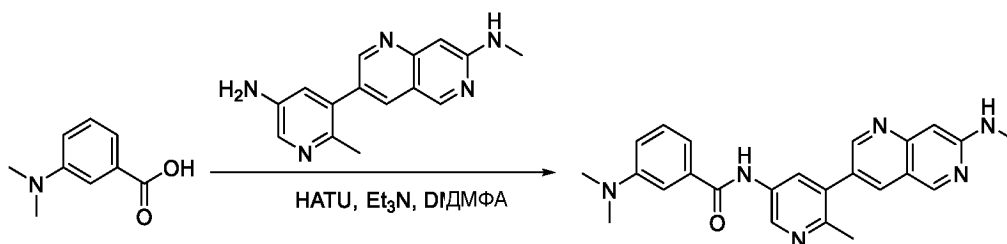


[0689] Стадия 1. В раствор 2-(1-фторциклопропил)изоникотиновой кислоты (60 мг, 0,33 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (60 мг, 0,156 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (89 мг, 0,234 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (101 мг, 0,78 ммоль). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (60 мл), затем экстрагировали этилацетатом (60 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-(1-фторциклопропил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида (80 мг, 0,146 ммоль, 93%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 548,3 $[M+H]^+$

[0690] Стадия 2. Раствор 2-(1-фторциклопропил)-*N*-(3-(7-((4-

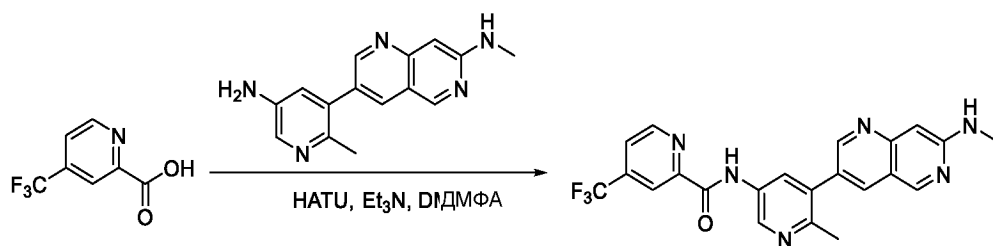
метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида (80 мг, 0,146 ммоль) в трифторуксусной кислоте (6 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 2-(1-фторциклопропил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (22,5 мг, 0,053 ммоль, 36%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,70 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78-7,6 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 5,2 Гц, 3H), 2,31 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 1,61-1,60 (m, 2H), 1,41-1,38 (m, 2H). МС (ИЭР) *m/z* 428,0 [M+H]⁺

Пример 19. Синтез 3-(диметиламино)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамида (Соединение 19)



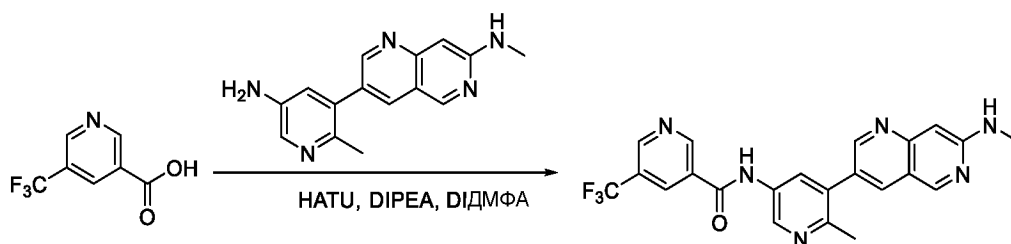
[0691] Смесь 3-(диметиламино)бензойной кислоты (23 мг, 0,14 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (37 мг, 0,14 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (160 мг, 0,42 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 3-(диметиламино)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамида (10,8 мг, 0,03 ммоль, 19%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 6,95 (dt, *J* = 4,6, 3,4 Гц, 2H), 6,64 (s, 1H), 2,96 (d, *J* = 7,0 Гц, 6H), 2,88 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,48 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 412,8 [M+H]⁺

Пример 20. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 20)



[0692] Смесь 4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (36 мг, 0,19 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (50 мг, 0,19 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (217 мг, 0,57 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (31,6 мг, 0,07 ммоль, 38%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,12 – 9,03 (m, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 4,9, 2,2 Гц, 2H), 8,12 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,97 (q, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,51 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 438,8 [M+H]⁺

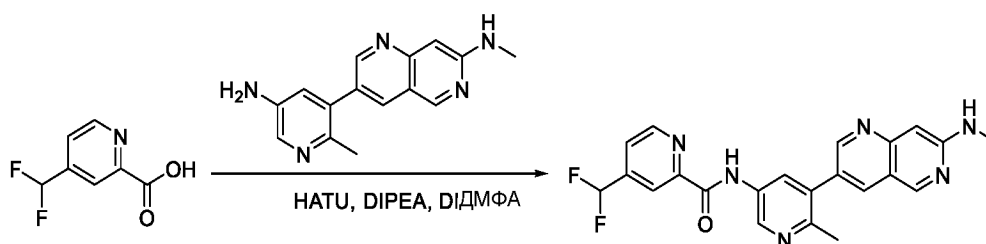
Пример 21. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (Соединение 21)



[0693] Раствор 5-(трифторметил)никотиновой кислоты (50 мг, 0,26 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (69 мг, 0,26 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (149 мг, 0,39 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (68 мг, 0,52 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил;

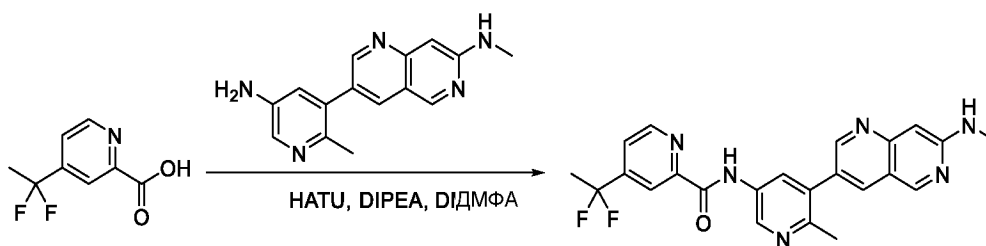
В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (20,9 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,41 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 9,22 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Гц, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,98 (q, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,50 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 439,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 22. Синтез 4-(дифторметил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 22)



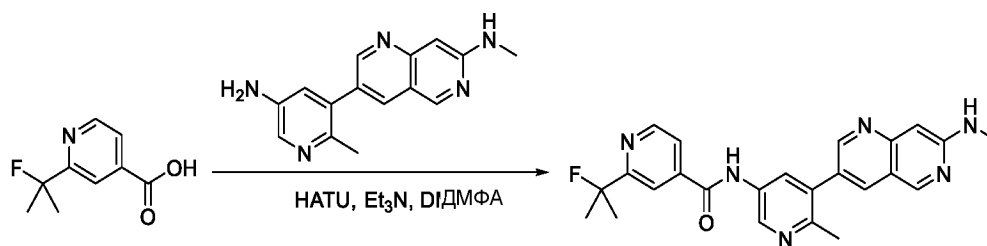
[0694] В раствор 4-(дифторметил)пиколиновой кислоты (20 мг, 0,11 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (29 мг, 0,11 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (84 мг, 0,22 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (43 мг, 0,33 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (30 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(дифторметил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (4,9 мг, 0,01 ммоль, 10%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,95 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,87 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,33-8,29 (m, 3H), 7,90 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,40- 7,12 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,50 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 421,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 23. Синтез 4-(1,1-дифторэтил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 23)



[0695] Раствор 4-(1,1-дифторэтил)пиколиновой кислоты (15 мг, 0,08 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (30 мг, 0,24 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (60 мг, 0,16 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (21,2 мг, 0,08 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтрат разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил, В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(1,1-дифторэтил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколиламида (5,2 мг, 0,012 ммоль, 15%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,32 (dd, *J* = 6,2, 2,1 Гц, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,49-2,41 (m, 3H), 2,11-1,99 (m, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 435,1[M+H]⁺

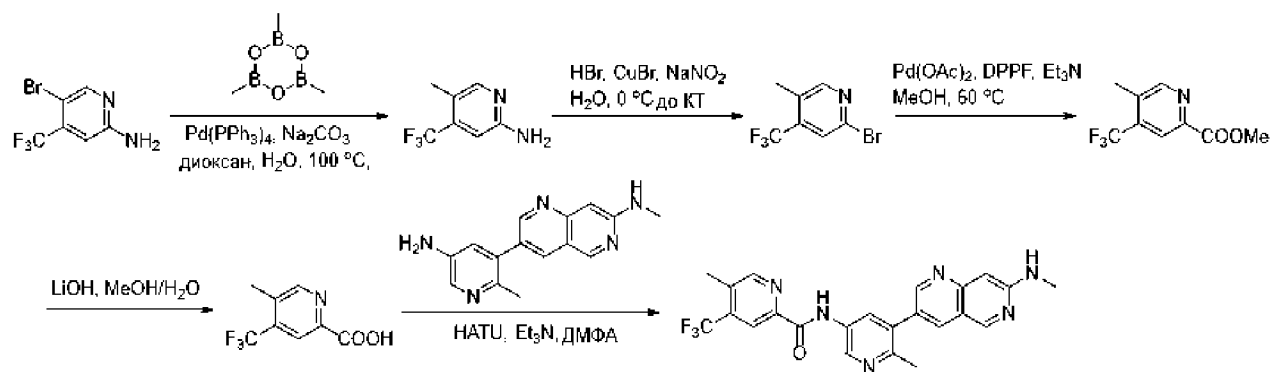
Пример 24. Синтез 2-(2-фторпропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 24)



[0696] Смесь 2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (35 мг, 0,19 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (50 мг, 0,19 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (217 мг, 0,57 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм,

подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 2-(2-фторпропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (14,2 мг, 0,03 ммоль, 17%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,87 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,79 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 5,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,00 – 6,93 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,51 (d, $J = 0,7$ Гц, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,69 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 430,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 25. Синтез 5-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 25)



[0697] **Стадия 1.** Смесь 5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-амина (1,00 г, 4,17 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (3,5 М в тетрагидрофуране, 3,6 мл, 12,45 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (481 мг, 0,42 ммоль) и карбоната натрия (883 мг, 8,33 ммоль) в воде (3 мл) и диоксане (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 18 часов в атмосфере аргона. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Очищали остаток с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением 5-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-амина (700 мг, 3,98 ммоль, 95%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 177,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0698] **Стадия 2.** В раствор 5-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-амина (700 мг, 3,98 ммоль) в бромиде водорода (10 мл, 40% в воде) добавляли нитрит натрия (549 мг, 7,95 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа и добавляли бромид меди (1,14 г, 7,95 ммоль) в бромиде водорода (2 мл, 40% в воде). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили водным гидроксидом натрия (1 М в воде) до pH = 9 и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением 2-

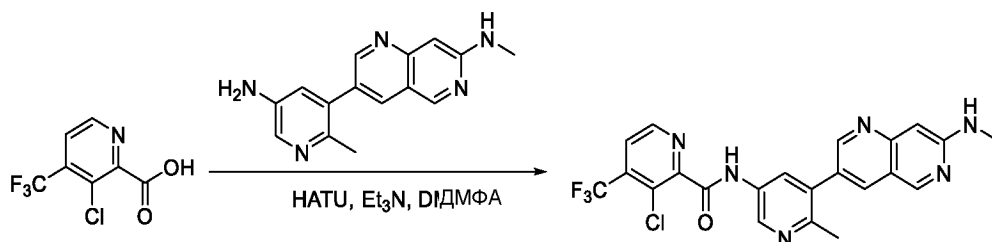
бром-5-метил-4-(трифторметил)пиридина (210 мг, 0,88 ммоль, 22%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 239,9 $[M+H]^+$

[0699] **Стадия 3.** Раствор 2-бром-5-метил-4-(трифторметил)пиридина (210 мг, 0,88 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (97 мг, 0,18 ммоль), ацетата палладия (II) (20 мг, 0,09 ммоль) и триэтиламина (266 мг, 2,64 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при 60 °С в течение 18 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 220,1 $[M+H]^+$

[0700] **Стадия 4.** Смесь 5-метил-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (150 мг, 0,73 ммоль) и гидроксида лития (88 мг, 3,66 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь доводили до $pH = 4$ с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 5-метил-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (60 мг, 0,29 ммоль, 33% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 205,8 $[M+H]^+$

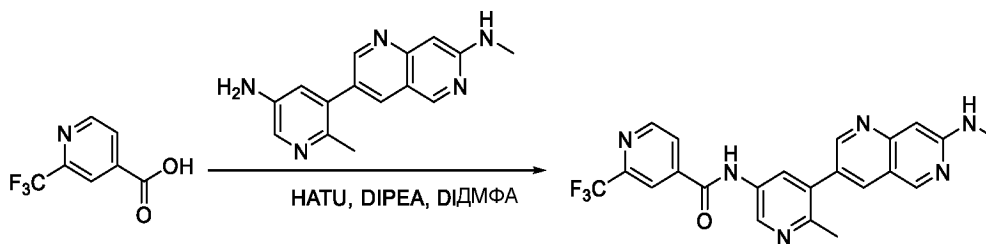
[0701] **Стадия 5.** Смесь 5-метил-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (39 мг, 0,15 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (67 мг, 0,18 ммоль) и триэтиламина (44 мг, 0,44 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил, В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (15,8 мг, 0,035 ммоль, 23%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 9,11-8,97 (m, 2H), 8,94-8,83 (m, 2H), 8,38-8,22 (m, 3H), 7,02-6,91 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 453,1 $[M+H]^+$

Пример 26. Синтез 3-хлор-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 26)



[0702] Раствор 3-хлор-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (0,050 г, 0,22 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (0,059 г, 0,22 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (0,13 г, 0,33 ммоль) и триэтиламина (0,079 г, 0,78 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (20,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-хлор-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (14,5 мг, 0,03 ммоль, 13%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,85-8,81 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 473,1 [M+H]⁺

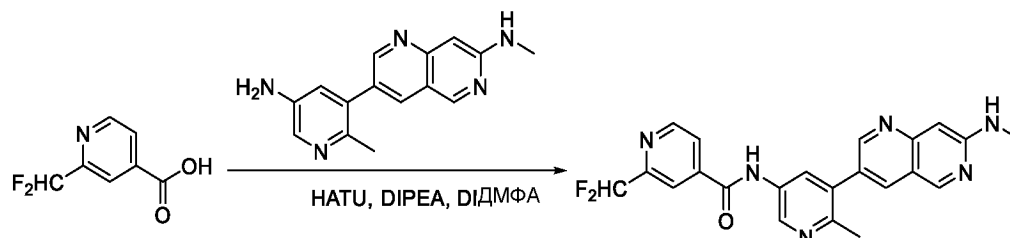
Пример 27. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (Соединение 27)



[0703] Раствор 2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (50 мг, 0,26 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (69 мг, 0,26 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (149 мг, 0,39 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (68 мг, 0,52 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/4) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (17,6 мг, 0,040 ммоль, 15%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (s, 1H), 9,02 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (dd, *J* = 14,3, 2,4 Гц, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,96 (q, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,50 (s,

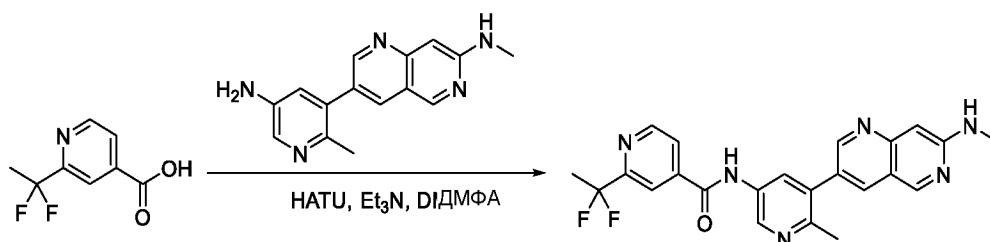
3H). МС (ИЭР) m/z 439,3 $[M+H]^+$

Пример 28. Синтез 2-(дифторметил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 28)



[0704] Раствор 2-(дифторметил)изоникотиновой кислоты (30 мг, 0,17 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,52 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (152 мг, 0,34 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (21,2 мг, 0,08 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтрат разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 2-(дифторметил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (27,1 мг, 0,064 ммоль, 80%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,95 (s, 2H), 9,00 (s, 2H), 8,94 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 8,91 (d, $J = 2,3$ Гц, 2H), 8,87 (d, $J = 2,3$ Гц, 2H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 8,23 (s, 2H), 8,18 (d, $J = 2,3$ Гц, 2H), 8,11 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 7,28-6,93 (m, 4H), 6,64 (s, 2H), 2,87 (d, $J = 5,0$ Гц, 7H), 2,51 (s, 7H). МС (ИЭР) m/z 421,2 $[M+H]^+$

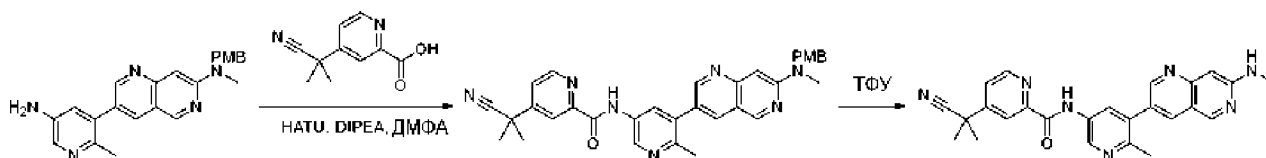
Пример 29. Синтез 2-(1,1-дифторэтил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 29)



[0705] Смесь 2-(1,1-дифторэтил)изоникотиновой кислоты (28 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (40 мг, 0,15 ммоль),

гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (171 мг, 0,45 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил, В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 2-(1,1-дифторэтил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (8,4 мг, 0,02 ммоль, 13%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,93-8,89 (m, 2H), 8,87 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,96 (q, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,06 (t, $J = 19,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 434,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 30. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 30)

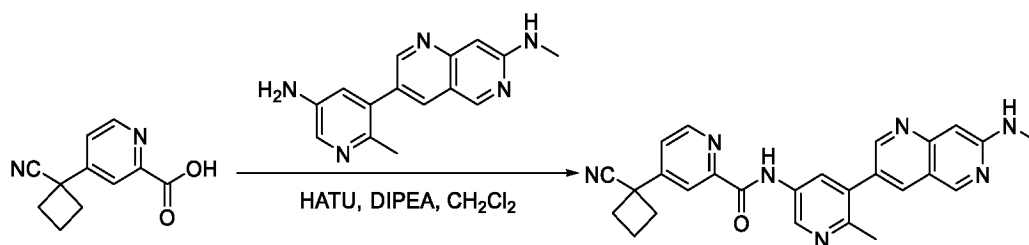


[0706] **Стадия 1.** К раствору 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (35 мг, 0,18 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (70 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (75 мг, 0,20 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (46 мг, 0,36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Остаток разбавляли водой (10 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл x 3) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)пиколинамида (60 мг, 0,11 ммоль, 60%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 558,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0707] **Стадия 2.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)пиколинамида (60 мг, 0,11 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь очищали при помощи

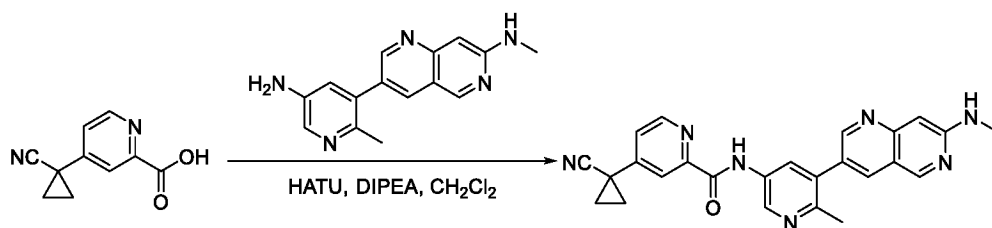
препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (35,4 мг, 0,081 ммоль, 74%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,82 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,31-8,29 (m, 3H), 7,86 (dd, $J = 5,0$ Гц, 1,5 Гц, 1H), 8,95-8,94 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,5$ Гц, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,77 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 437,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 31. Синтез 4-(1-цианоциклобутил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 31)



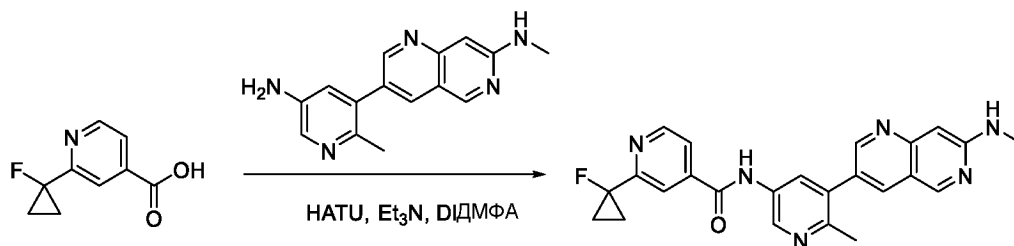
[0708] Смесь 4-(1-цианоциклобутил)пиколиновой кислоты (45 мг, 0,22 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (50 мг, 0,189 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (107 мг, 0,28 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (73 мг, 0,56 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(1-цианоциклобутил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (43,8 мг, 0,097 ммоль, 44%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,84 (dd $J = 5,1, 0,6$ Гц, 1H), 8,32 (dd, $J = 4,1, 2,4$ Гц, 2H), 8,29-8,14 (m, 1H), 7,86 (dd, $J = 5,1, 2,0$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,72 (ddd, $J = 10,7, 9,7, 5,6$ Гц, 2H), 2,51 (d, 3H), 2,40-2,26 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 450,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 32. Синтез 4-(1-цианоциклопропил)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 32)



[0709] Смесь 4-(1-цианоциклопропил)пиколиновой кислоты (42 мг, 0,22 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (50 мг, 0,189 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (107 мг, 0,28 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (73 мг, 0,56 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(1-цианоциклопропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (30,7 мг, 0,07 ммоль, 32%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,17-8,95 (m, 2H), 8,87 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,0 Гц, 2H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,7 Гц, 3H), 2,51 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,01 (dd, *J* = 8,1, 5,1 Гц, 2H), 1,79 (dd, *J* = 8,4, 5,4 Гц, 2H). МС (ИЭР) *m/z* 436,2 [M+H]⁺

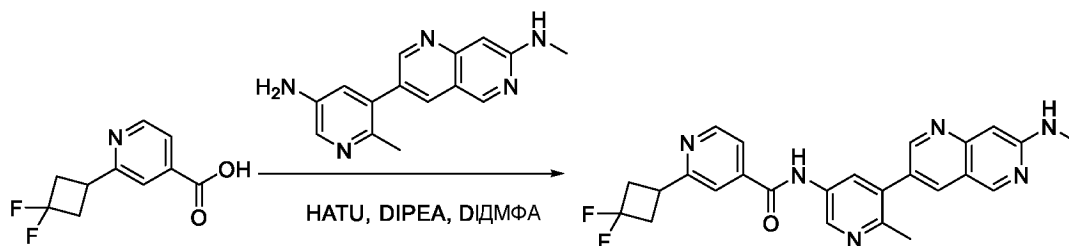
Пример 33. Синтез 2-(1-фторциклопропил)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 33)



[0710] Смесь 2-(1-фторциклопропил)изоникотиновой кислоты (34 мг, 0,19 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (50 мг, 0,19 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-

оксида (217 мг, 0,57 ммоль) и триэтиламина (0,3 мл) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 2-(1-фторциклопропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (21,3 мг, 0,05 ммоль, 26%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H), 2,50-2,45 (m, 3H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,41 (q, *J* = 8,5 Гц, 2H). МС (ИЭР) *m/z* 428,9 [M+H]⁺

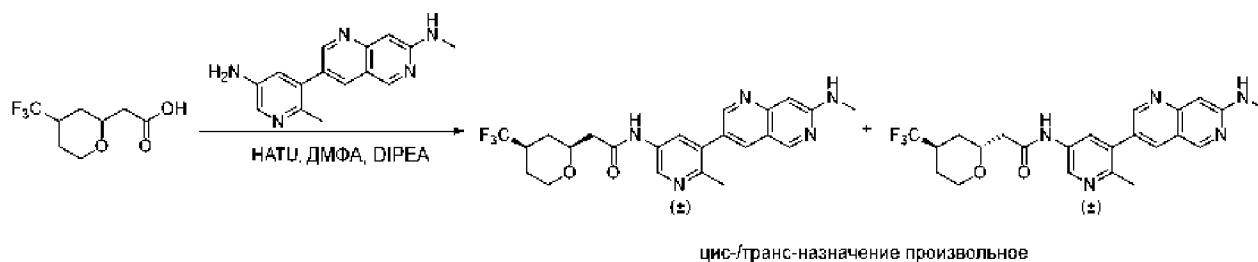
Пример 34. Синтез 2-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 34)



[0711] В раствор 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (37 мг, 0,14 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (55 мг, 0,42 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (80 мг, 0,21 ммоль) и 2-(3,3-дифторциклобутил)изоникотиновую кислоту (30 мг, 0,14 ммоль) при комнатной температуре. Смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 2-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (10,7 мг, 0,02 ммоль, 17%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 8,80 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,06 (dd, *J*₁ = 2,0 Гц, *J*₂ = 13,2 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 7H), 2,59 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 461,4 [M+H]⁺

Примеры 35 и 36. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-((2S,4R)-4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетамида

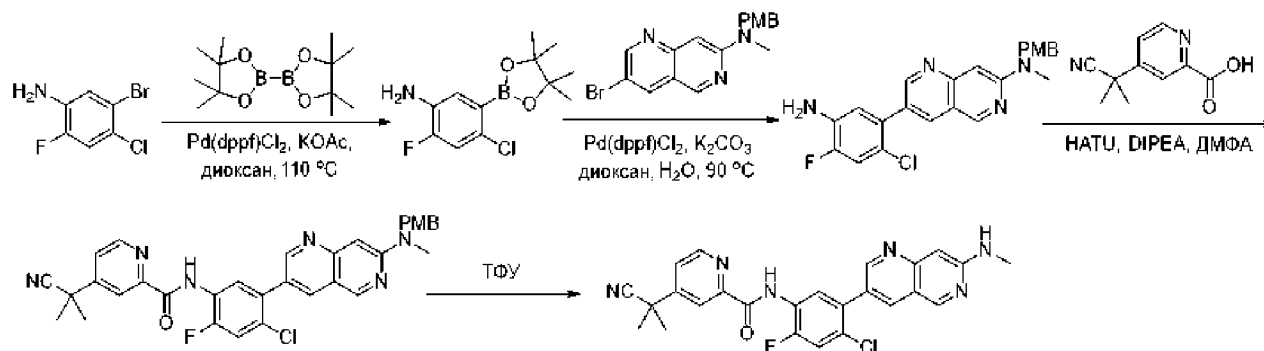
и *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-((2*R*,4*R*)-4-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)ацетамида (Соединение 35 и Соединение 36)



[0712] В раствор 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (125 мг, 0,47 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (183 мг, 1,42 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метил]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (269 мг, 0,71 ммоль) и 2-(4-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)уксусную кислоту (100 мг, 0,47 ммоль) при комнатной температуре. Смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением первого элюированного диастереомера (время удерживания 6,6 мин.), который произвольно назначали *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-((2*R*,4*R*)-4-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)ацетамидом (5,4 мг, 0,012 ммоль, 3%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (q, *J* = 4,4 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,71-3,76 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,86 (d, *J* = 5,2 Гц, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,69-1,80 (m, 4H). МС (ИЭР) *m/z* 460,1 [M+H]⁺;

и второй элюируемый диастереомер (время удерживания 7,1 мин), который произвольно назначали *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-((2*S*,4*R*)-4-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)ацетамидом (22,6 мг, 0,049 ммоль, 10%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,18-3,84 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,54 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 1,69 (d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,20-1,29 (m, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 460,1 [M+H]⁺

Пример 37. Синтез N-(4-хлор-2-фтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (Соединение 37)



[0713] **Стадия 1.** Смесь [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (73 мг, 0,1 ммоль), 5-бром-4-хлор-2-фторанилина (224 мг, 1 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (304 мг, 1,2 ммоль) и ацетата калия (490 мг, 5 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 110 °С в течение 12 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 4-хлор-2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (168 мг, 0,619 ммоль, 62%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,13 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,67 (brs, 2H), 1,35 (s, 12H). МС (ИЭР) *m/z* 272,2 [M+H]⁺

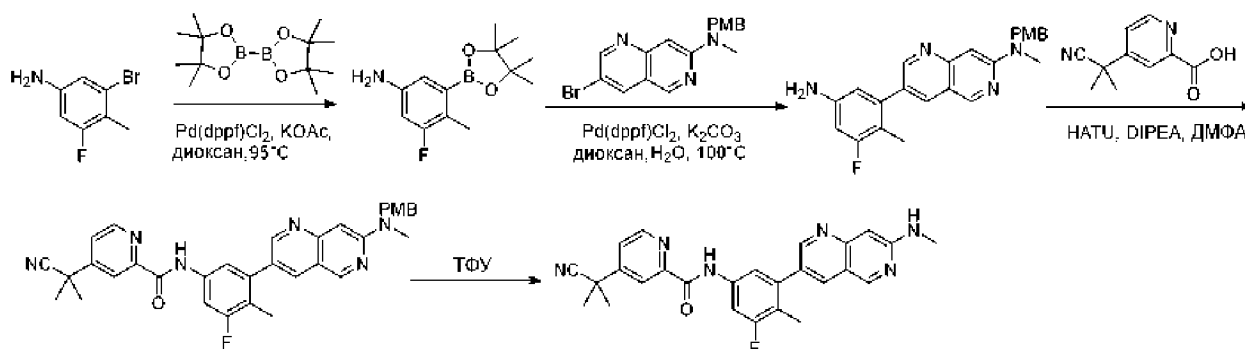
[0714] **Стадия 2.** Смесь [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (21 мг, 0,029 ммоль), 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (200 мг, 0,558 ммоль), 4-хлор-2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (167 мг, 0,615 ммоль) и карбоната калия (231 мг, 1,671 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1, затем 1/1) с получением 3-(5-амино-2-хлор-4-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (80 мг, 0,189 ммоль, 34%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 595,2 [M+H]⁺

[0715] **Стадия 3.** Добавляли гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (108 мг, 0,310 ммоль) в раствор 3-(5-амино-2-хлор-4-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (80 мг, 0,189 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (43 мг, 0,226 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (98 мг, 0,758 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при

комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1, затем 1/1) с получением *N*-(4-хлор-2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (40 мг, 0,067 ммоль, 36%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 595,2 $[M+H]^+$

[0716] **Стадия 4.** Смесь *N*-(4-хлор-2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (40 мг, 0,067 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(4-хлор-2-фтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (8,9 мг, 0,019 ммоль, 28%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,62 (s, 1H), 9,00 (d, J = 0,4 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,83 (dd, J = 5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,28 (dd, J = 2,0, 0,8 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 2,87 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 1,77 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 475,1 $[M+H]^+$

Пример 38. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 38)



[0717] **Стадия 1.** Смесь 3-бром-5-фтор-4-метиланилина (500 мг, 2,46 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,23 г, 4,9 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (201 мг, 0,25 ммоль) и ацетата калия (723 мг, 7,38 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 95 °C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли.

Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением 3-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (600 мг, 2,39 ммоль, 97%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 252,4 $[M+H]^+$

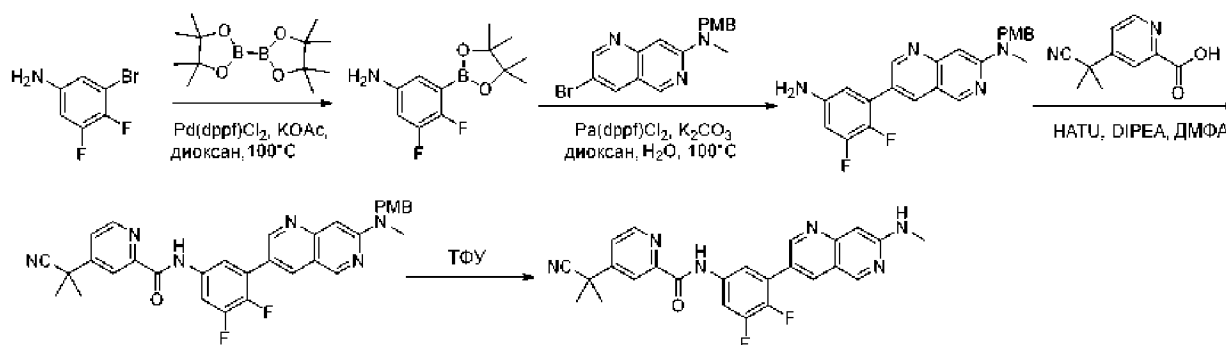
[0718] **Стадия 2.** Смесь 3-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (250 мг, 1 ммоль), 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (237 мг, 0,66 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (54 мг, 0,066 ммоль) и карбоната калия (182 мг, 1,32 ммоль) в воде (2 мл) и 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 4 часов в атмосфере азота. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 3-(5-амино-3-фтор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (230 мг, 0,57 ммоль, 57%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 403,2 $[M+H]^+$

[0719] **Стадия 3.** Смесь 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (108 мг, 0,57 ммоль), 3-(5-амино-3-фтор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (230 мг, 0,57 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (260 мг, 0,68 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (147 мг, 1,14 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (110 мг, 0,19 ммоль, 34%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 575,2 $[M+H]^+$

[0720] **Стадия 4.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (110 мг, 0,19 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (34,9 мг, 0,08 ммоль, 40%) в виде

желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,81 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,30-8,28 (m, 2H), 7,95 (dd, $J = 12,0$ Гц, 2,0, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,20 (d, $J = 2,0$ Гц, 3H), 1,77 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 455,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 39. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-N-(3,4-дифтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 39)



[0721] **Стадия 1.** Смесь 3-бром-4,5-дифторанилина (414 мг, 2,0 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1 г, 4,0 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (146 мг, 0,2 ммоль) и ацетата калия (392 мг, 4,0 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл x 2). Раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 3,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (450 мг, 1,77 ммоль, 89%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 256,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

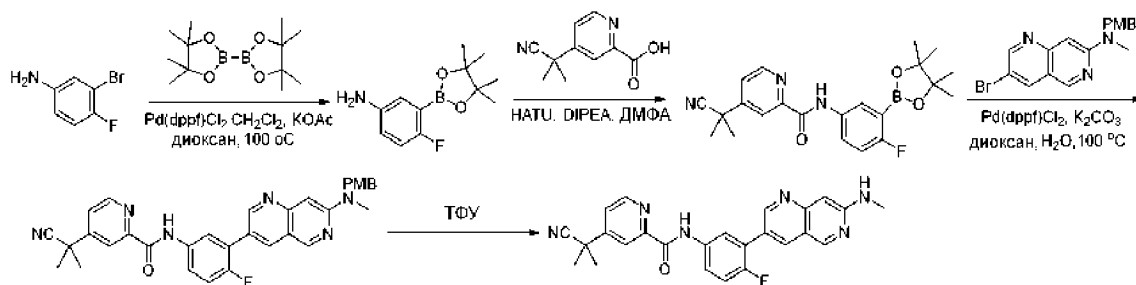
[0722] **Стадия 2.** Смесь 3,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (128 мг, 0,5 ммоль), 3-бром-N-(4-метоксибензил)-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (214 мг, 0,6 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (37 мг, 0,05 ммоль) и карбоната калия (138 мг, 1,0 ммоль) в воде (0,2 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/3) с

получением 3-(5-амино-2,3-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (162 мг, 0,4 ммоль, 80%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 407,4 $[M+H]^+$

[0723] **Стадия 3.** В раствор 3-(5-амино-2,3-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (162 мг, 0,4 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (80 мг, 0,4 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (198 мг, 0,52 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,3 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3,4-дифтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (210 мг, 0,36 ммоль, 91%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 579,3 $[M+H]^+$

[0724] **Стадия 4.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3,4-дифтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (145 мг, 0,25 ммоль) в трифторуксусной кислоте (20 мл) перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 25 x 150 мм, 5 мкм, подвижная фаза: А: вода (0,05% гидроксида аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 57% за 10 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3,4-дифтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (59,1 мг, 0,13 ммоль, 52%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,21-8,12 (m, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 7,88 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 7,07 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 1,77 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 459,3 $[M+H]^+$

Пример 40. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 40)



[0725] **Стадия 1.** Смесь 3-бром-4-фторанилина (600 мг, 3,16 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (962 мг, 3,79 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладия (II) (258 мг, 0,32 ммоль) и ацетата калия (619 мг, 6,32 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100 °С в атмосфере азота в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (330 мг, 1,39 ммоль, 44%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 238,1 $[M+H]^+$

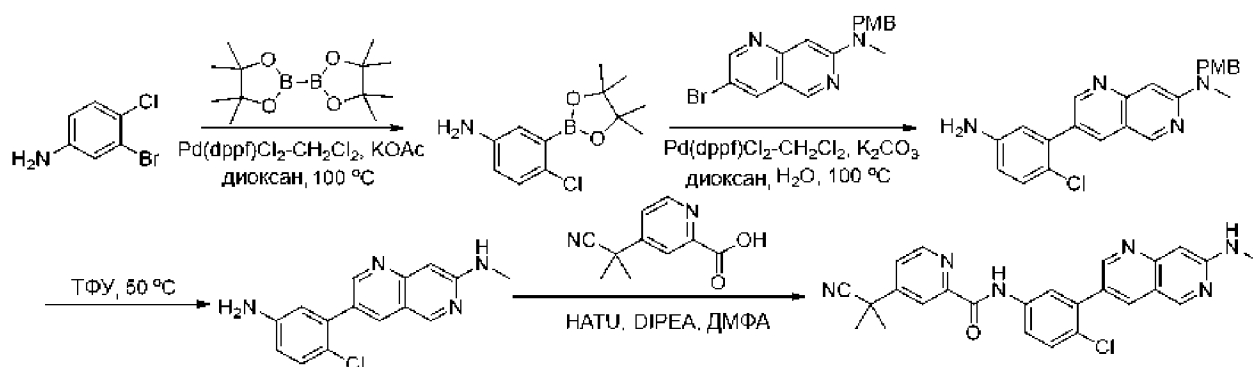
[0726] **Стадия 2.** Смесь 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (108 мг, 0,57 ммоль), 4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (135 мг, 0,57 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (260 мг, 0,68 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (147 мг, 1,14 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиколинамида (180 мг, 0,19 ммоль, 78%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 410,1 $[M+H]^+$

[0727] **Стадия 3.** Смесь 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиколинамида (135 мг, 0,33 ммоль), 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (118 мг, 0,33 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (27 мг, 0,033 ммоль) и карбоната калия (91 мг, 0,66 ммоль) в воде (2 мл) и 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором

(10 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-фтор-3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (80 мг, 0,14 ммоль, 43%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 560,7 $[M+H]^+$

[0728] **Стадия 4.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-фтор-3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (50 мг, 0,09 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-фтор-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (16,2 мг, 0,08 ммоль, 41%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,93 (s, 1H), 9,01 (d, $J = 13,8$ Гц, 2H), 8,82 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33-8,20 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 5,2, 1,9$ Гц, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 1,75 (d, $J = 21,7$ Гц, 6H). МС (ИЭР) m/z 441,0 $[M+H]^+$

Пример 41. Синтез *N*-(4-хлор-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (Соединение 41)



[0729] **Стадия 1.** Смесь 3-бром-4-хлоранилина (618 мг, 3 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (721 мг, 6 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладия (II) (245 мг, 0,3 ммоль) и ацетата калия (588 мг, 6 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением 4-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (600 мг, 2,37 ммоль, 79%) в виде желтого масла. МС (ИЭР)

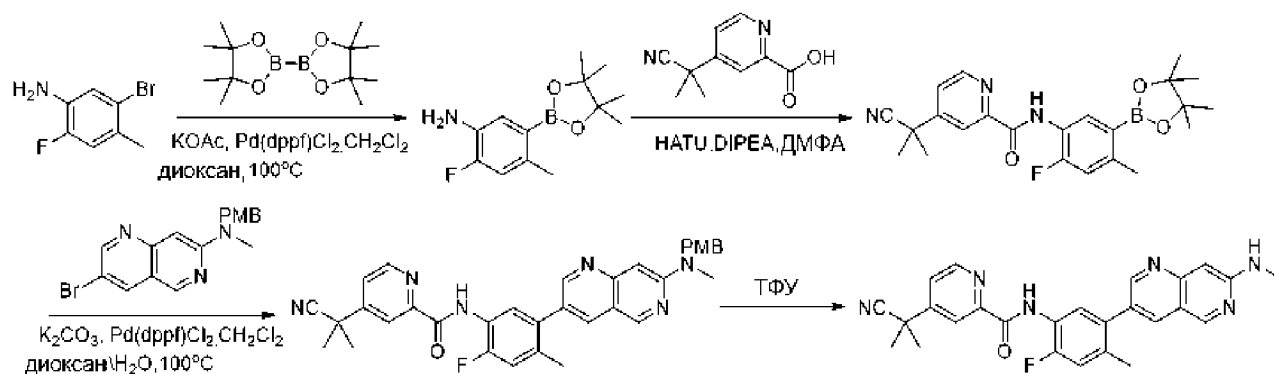
m/z 254,1 $[M+H]^+$

[0730] **Стадия 2.** Раствор 4-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (167 мг, 0,66 ммоль), 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (215 мг, 0,6 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (54 мг, 0,066 ммоль) и карбоната калия (166 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (12 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали, экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/2) с получением 3-(5-амино-2-хлорфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (180 мг, 0,45 ммоль, 68%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 405,1 $[M+H]^+$

[0731] **Стадия 3.** Раствор 3-(5-амино-2-хлорфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (180 мг, 0,45 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь концентрировали, растворяли в метаноле (5 мл) и нейтрализовали бикарбонатом натрия. Затем смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 90/1) с получением 3-(5-амино-2-хлорфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (95 мг, 0,33 ммоль, 74%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 284,9 $[M+H]^+$

[0732] **Стадия 4.** Раствор 3-(5-амино-2-хлорфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (45 мг, 0,16 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,16 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (91 мг, 0,24 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (62 мг, 0,48 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Очищали реакцию смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением *N*-(4-хлор-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (54,4 мг, 0,12 ммоль, 75%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,86 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,98 (q, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 1,77 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 456,8 $[M+H]^+$

Пример 42. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-N-(2-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 42)



[0733] **Стадия 1.** Раствор 5-бром-2-фтор-4-метиланилина (1,0 г, 4,9 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,87 г, 7,35 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (334 мг, 0,49 ммоль) и ацетата калия (960 мг, 9,8 ммоль) в 1,4-диоксане (100,0 мл) перемешивали при 100 °С в атмосфере азота в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,2 г, 4,78 ммоль, 98%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 252,1 [M+H]⁺

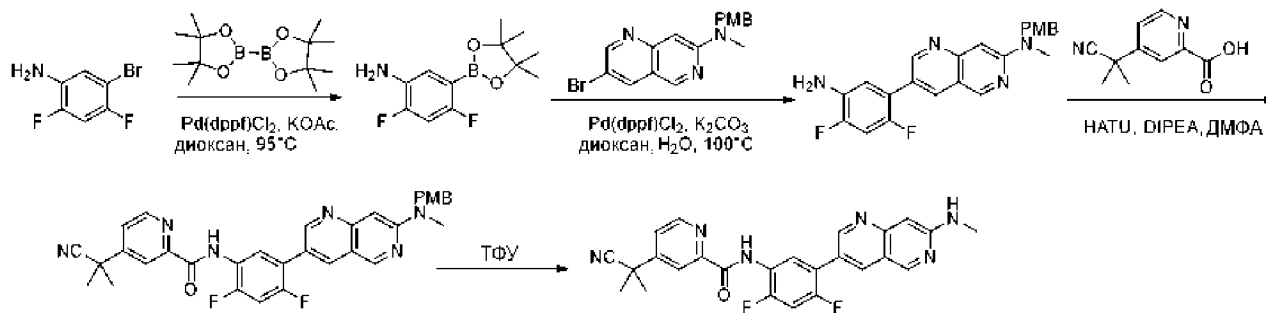
[0734] **Стадия 2.** К раствору 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (200 мг, 1,05 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли 2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (264 мг, 1,05 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксид (439 мг, 1,15 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (271 мг, 2,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой. Твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиколинамида (300 мг, 0,71 ммоль, 68%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 424,0 [M+H]⁺

[0735] **Стадия 3.** Смесь 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиколинамида (300 мг, 0,71 ммоль), 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (253 мг, 0,71 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (58 мг, 0,071 ммоль) и карбоната калия (196 мг, 1,42 ммоль) в 1,4-диоксане/воде = 5/1 (6 мл) перемешивали при 100 °С в атмосфере азота в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Очищали неочищенный остаток с помощью

флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/3) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (200 мг, 0,35 ммоль, 98%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 575,1 $[M+H]^+$

[0736] **Стадия 4.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (200 мг, 0,35 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (93,9 мг, 0,21 ммоль, 51%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,82-8,81 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 4,0$ Гц, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,76 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 455,1 $[M+H]^+$

Пример 43. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2,4-дифтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 43)



[0737] **Стадия 1.** Смесь 5-бром-2,4-дифторанилина (300 мг, 1,45 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (736 мг, 2,89 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (122 мг, 0,15 ммоль) и ацетата калия (426 мг, 4,35 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 95 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением 2,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (250 мг, 0,98 ммоль, 68%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 256,1 $[M+H]^+$

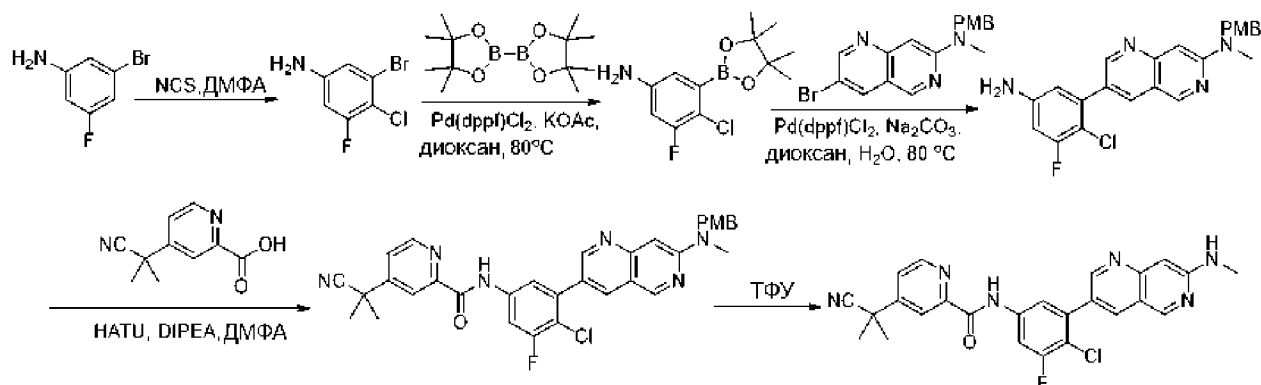
[0738] **Стадия 2.** Смесь 2,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)анилина (100 мг, 0,39 ммоль), 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (93 мг, 0,26 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (21 мг, 0,026 ммоль) и карбоната калия (72 мг, 0,52 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100 °С в течение 4 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 3-(5-амино-2,4-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (75 мг, 0,18 ммоль, 71%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 407,4 [M+H]⁺

[0739] **Стадия 3.** Смесь 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (35 мг, 0,18 ммоль), 3-(5-амино-2,4-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (75 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (82 мг, 0,22 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (46 мг, 0,36 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2,4-дифтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (42 мг, 0,07 ммоль, 40%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 579,3 [M+H]⁺

[0740] **Стадия 4.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2,4-дифтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (42 мг, 0,07 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2,4-дифтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (15,6 мг, 0,03 ммоль, 49%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, *J* = 5,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,64 (t, *J* = 10,4 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 1,77 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 459,3 [M+H]⁺

Пример 44. Синтез N-(4-хлор-3-фтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (Соединение 44)



[0741] **Стадия 1.** Раствор 3-бром-5-фторанилина (900 мг, 5,0 ммоль) и *N*-хлорсукцинимид (731,5 мг, 5,5 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл x 3) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 3-бром-4-хлор-5-фторанилина (936 мг, 4,0 ммоль, 80,8%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 224,9 $[M+H]^+$

[0742] **Стадия 2.** Раствор 3-бром-4-хлор-5-фторанилина (936 мг, 4,0 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,52 г, 6,0 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (292 мг, 0,4 ммоль) и ацетата калия (1,18 г, 12 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 80 °С в атмосфере аргона в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением 4-хлор-3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (545 мг, 2,0 ммоль, 50%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 272,1 $[M+H]^+$

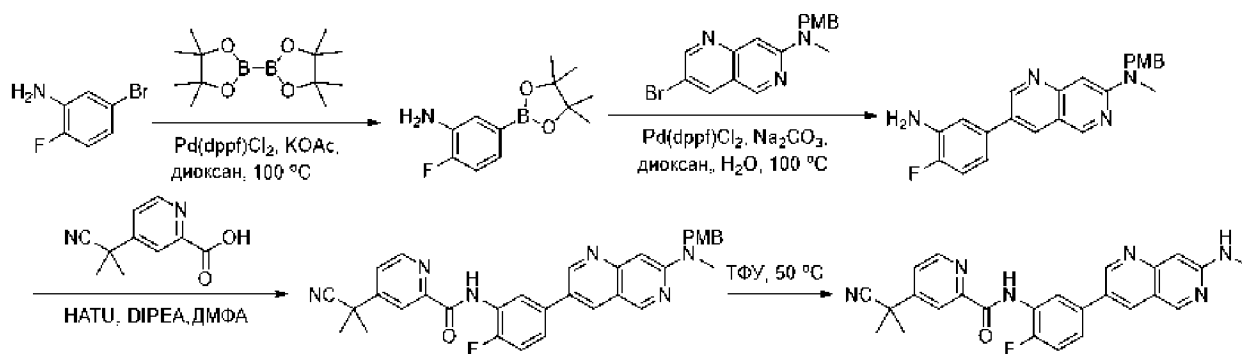
[0743] **Стадия 3.** Раствор 4-хлор-3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (545 мг, 2,0 ммоль) и 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (716 мг, 2,0 ммоль) 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (140 мг, 0,2 ммоль) и карбоната натрия (0,636 г, 6 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 80 °С в атмосфере аргона в течение 4 часов. После охлаждения до

комнатной температуры реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 3-(5-амино-2-хлор-3-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (422 мг, 1,0 ммоль, 50%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 423,1 [M+H]⁺

[0744] **Стадия 4.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (38,0 мг, 0,2 ммоль), 3-(5-амино-2-хлор-3-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (84,4 мг, 0,2 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (91,2 мг, 0,24 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (77,4 мг, 0,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,0 мл) перемешивали при 25 °С в течение 25 °С. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл), промывали водой (20 мл x 3) и соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(4-хлор-3-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (59,5 мг, 0,1 ммоль, 50%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 593,4 [M+H]⁺

[0745] **Стадия 5.** Раствор *N*-(4-хлор-3-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (59,5 мг, 0,1 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(4-хлор-3-фтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (20,0 мг, 0,042 ммоль, 42%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,18 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16-8,19 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,77 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 475,1 [M+H]⁺

Пример 45. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 45)



[0746] **Стадия 1.** Смесь 5-бром-2-фторанилина (1 г, 5,26 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,6 г, 6,31 ммоль), ацетата калия (1,55 г, 15,78 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (763 мг, 1,05 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (600 мг, 2,53 ммоль, 48%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 238,2 $[M+H]^+$

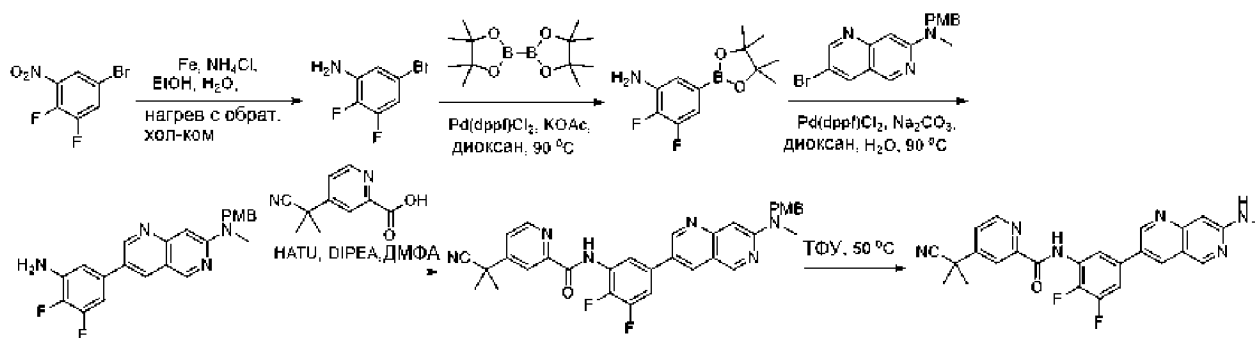
[0747] **Стадия 2.** Раствор 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (600 мг, 2,53 ммоль), 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (903 мг, 2,53 ммоль), карбоната натрия (802 мг, 7,59 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (362 мг, 0,51 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 100/1) с получением 3-(3-амино-4-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (370 мг, 0,95 ммоль, 37%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 389,3 $[M+H]^+$

[0748] **Стадия 3.** Растворяли 3-(3-амино-4-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (70 мг, 0,18 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновую кислоту (35 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (137 мг, 0,36 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (70 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-5-(7-((4-

метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (90 мг, 0,16 ммоль, 65%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 561,2 $[M+H]^+$

[0749] **Стадия 4.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (90 мг, 0,15 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при 50 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь доводили до pH = 8,0 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (37,5 мг, 0,08 ммоль, 54%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,12 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 9,01 (d, *J* = 0,4 Гц, 1H), 8,85-8,83 (m, 1H), 8,49-8,44 (m, 2H), 8,32-8,31 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,87-2,86 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 1,78 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 441,3 $[M+H]^+$

Пример 46. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2,3-дифтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 46)



[0750] **Стадия 1.** Смесь 5-бром-1,2-дифтор-3-нитробензола (500 мг, 2,11 ммоль), железа (236 мг, 4,22 ммоль) и хлорида аммония (1,13 г, 21,1 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 5-бром-2,3-дифторанилина (400 мг, 1,94 ммоль, 92%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 208,1 $[M+H]^+$

[0751] **Стадия 2.** Раствор 5-бром-2,3-дифторанилина (400 мг, 1,94 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (591 мг, 2,32 ммоль), ацетата калия (570 мг, 5,82 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (283 мг, 0,39 ммоль) в

1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 90 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением 2,3-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (250 мг, 0,98 ммоль, 50%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 256,3 $[M+H]^+$

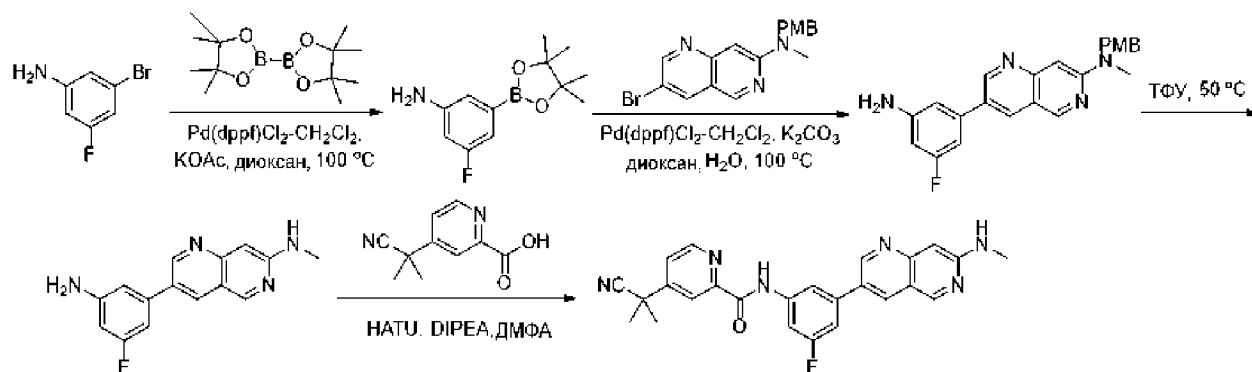
[0752] **Стадия 3.** Раствор 2,3-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (250 мг, 0,98 ммоль), 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (350 мг, 0,98 ммоль), карбоната натрия (311 мг, 2,94 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (143 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 90 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 100/1) с получением 3-(3-амино-4,5-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (260 мг, 0,64 ммоль, 65%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 407,1 $[M+H]^+$

[0753] **Стадия 4.** Растворили 3-(3-амино-4,5-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (100 мг, 0,24 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновую кислоту (46 мг, 0,24 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (182 мг, 0,48 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (93 мг, 0,72 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2,3-дифтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (90 мг, 0,15 ммоль, 65%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 579,3 $[M+H]^+$

[0754] **Стадия 5.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2,3-дифтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (90 мг, 0,15 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при 50 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь доводили до pH = 8,0 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10

мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2,3-дифтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (37,5 мг, 0,08 ммоль, 54%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,91-7,83 (m, 2 H), 6,99-6,98 (m, 1 H), 6,61 (s, 1H), 2,86 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 1,78 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 47. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-фтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 47)



[0755] **Стадия 1.** Смесь 3-бром-5-фторанилина (760 мг, 4 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,52 г, 6 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладия (II) (327 мг, 0,4 ммоль) и ацетата калия (784 мг, 8 ммоль) в диоксане (35 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/5) с получением 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (870 мг, 3,67 ммоль, 92%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 238,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

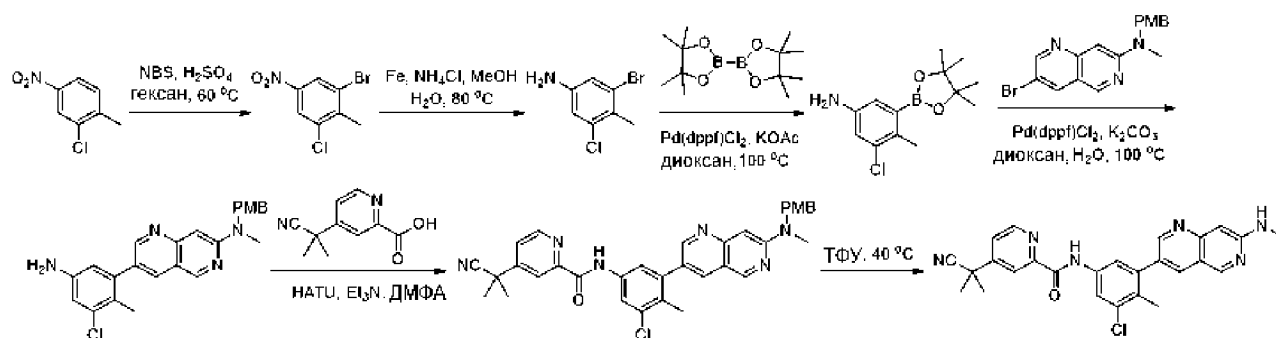
[0756] **Стадия 2.** Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (190 мг, 0,8 ммоль), 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (260 мг, 0,73 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (65 мг, 0,08 ммоль) и карбоната калия (221 мг, 1,6 ммоль) в диоксане (12 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали с удалением диоксана. Остаток экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 2/3) с получением 3-(3-амино-5-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (145 мг, 0,437 ммоль, 47%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 389,1 $[M+H]^+$

[0757] **Стадия 3.** Раствор 3-(3-амино-5-фторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (145 мг, 0,437 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакцию концентрировали с получением 3-(3-амино-5-фторфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (99 мг, 0,37 ммоль, 100%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 269,3 $[M+H]^+$

[0758] **Стадия 4.** К раствору 3-(3-амино-5-фторфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (32 мг, 0,12 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (77 мг, 0,6 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновую кислоту (27 мг, 0,144 ммоль) и гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (68 мг, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-фтор-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (22 мг, 0,05 ммоль, 42%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,17 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J = 5,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 6,98 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 1,78 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 441,1 $[M+H]^+$

Пример 48. Синтез *N*-(3-хлор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (Соединение 48)



[0759] **Стадия 1.** В раствор 2-хлор-1-метил-4-нитробензола (200 мг, 1,17 ммоль) в серной кислоте (3 мл) и гексанах (3 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (229 мг, 1,29 ммоль) при

комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением 1-бром-3-хлор-2-метил-5-нитробензол (150 мг, 0,6 ммоль, 51%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H).

[0760] **Стадия 2.** Смесь 1-бром-3-хлор-2-метил-5-нитробензола (150 мг, 0,6 ммоль), железа (169 мг, 3,01 ммоль) и хлорида аммония (160 мг, 3,01 ммоль) в метаноле (3 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 80 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом (3 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением 3-бром-5-хлор-4-метиланилина (100 мг, 0,46 ммоль, 76%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) *m/z* 219,9 [M+H]⁺

[0761] **Стадия 3.** Смесь 3-бром-5-хлор-4-метиланилина (100 мг, 0,46 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (116 мг, 0,46 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (37 мг, 0,05 ммоль) и ацетата калия (89 мг, 0,91 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь, содержащую 3-хлор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) *m/z* 268,1 [M+H]⁺

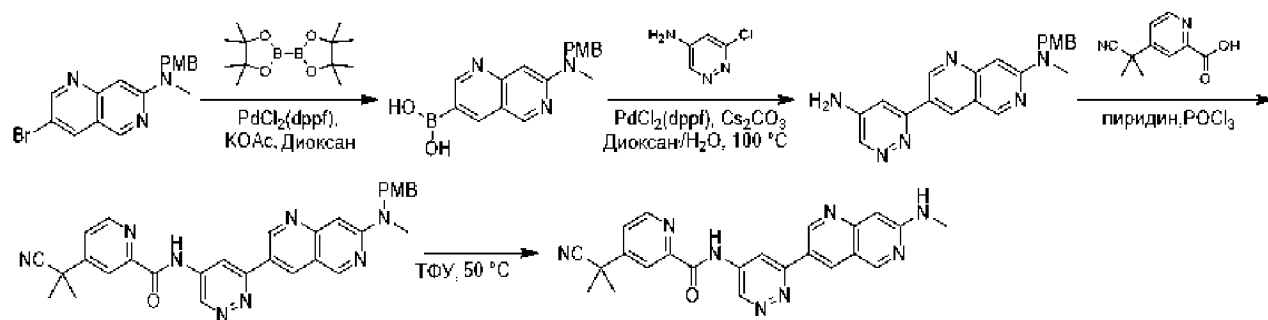
[0762] **Стадия 4.** Смесь 3-хлор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (120 мг, 0,45 ммоль), 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (160 мг, 0,45 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1 (37 мг, 0,05 ммоль) и карбоната калия (124 мг, 0,9 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с получением 3-(5-амино-3-хлор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (140 мг, 0,33 ммоль, 73% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 419,1 [M+H]⁺

[0763] **Стадия 5.** Смесь 3-(5-амино-3-хлор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (66 мг, 0,16 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,16 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (72 мг, 0,19 ммоль) и триэтиламина (48 мг, 0,47 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2

часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл). Твердое вещество фильтровали и промывали водой (3 мл) с получением *N*-(3-хлор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (50 мг, 0,085 ммоль, 53%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 591,2 $[M+H]^+$

[0764] **Стадия 6.** Раствор *N*-(3-хлор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (50 мг, 0,085 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали при 40 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(3-хлор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (14,2 мг, 0,03 ммоль, 36%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,85-8,75 (m, 2H), 8,27 (d, *J* = 1,9 Гц, 2H), 8,22 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,85 (dd, *J* = 5,2, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 3,8 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,76 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 470,7 $[M+H]^+$

Пример 49. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-ил)пиколинамида (Соединение 49)



[0765] **Стадия 1.** Смесь 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (600 мг, 1,68 ммоль), комплекса 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (508 мг, 2,0 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (163 мг, 0,2 ммоль) и ацетата калия (600 мг, 6,12 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно использовали на следующей стадии. МС (ИЭР) m/z 324,1 $[M+H]^+$

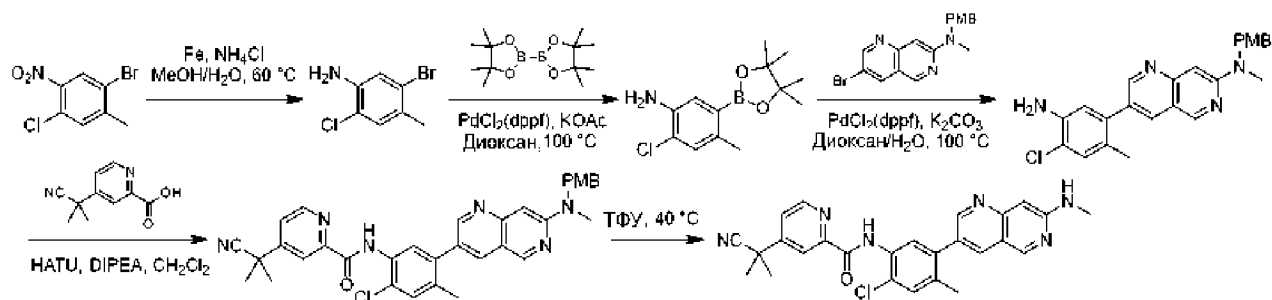
[0766] **Стадия 2.** 6-хлорпиридазин-4-амин (260 мг, 2,0 ммоль), комплекс дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (163 мг, 0,2 ммоль), карбонат

калия (838 мг, 6,0 ммоль) и воду (5 мл) добавляли в реакционный раствор с предыдущей стадии. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 3-(5-аминопиридазин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (90 мг, 0,24 ммоль, 14% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 373,1 [M+H]⁺

[0767] **Стадия 3.** В раствор 3-(5-аминопиридазин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (90 мг, 0,24 ммоль) и 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (45 мг, 0,24 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли фосфорилтрихлорид (3 капли) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-ил)пиколинамида (50 мг, 0,09 ммоль, 38%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 545,2 [M+H]⁺

[0768] **Стадия 4.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-ил)пиколинамида (50 мг, 0,09 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 40 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-ил)пиколинамида (9,2 мг, 0,02 ммоль, 24%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,52 (s, 1H), 9,75 (t, *J* = 21,0 Гц, 1H), 9,51 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,97-8,79 (m, 3H), 8,34 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,94 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,90 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 1,80 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 425,1 [M+H]⁺

Пример 50. Синтез *N*-(2-хлор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (Соединение 50)



[0769] **Стадия 1.** Смесь 1-бром-4-хлор-2-метил-5-нитробензола (250 мг, 1,0 ммоль), железа (224 мг, 4,0 ммоль) и хлорида аммония (106 мг, 2,0 ммоль) в метаноле (6 мл) и воде (6 мл) перемешивали при 60 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом (30 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением 5-бром-2-хлор-4-метиланилина (200 мг, 0,91 ммоль, 91%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 220,0 $[M+H]^+$

[0770] **Стадия 2.** Смесь комплекса 5-бром-2-хлор-4-метиланилина (200 мг, 0,91 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (74 мг, 0,09 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (277 мг, 1,09 ммоль) и ацетата калия (267 мг, 2,73 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь непосредственно использовали на следующей стадии. МС (ИЭР) m/z 268,1 $[M+H]^+$

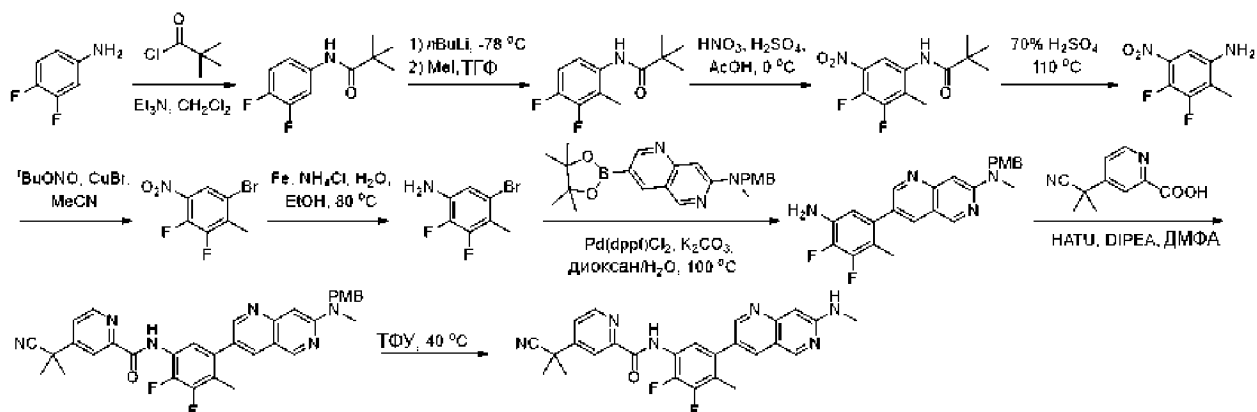
[0771] **Стадия 3.** К реакционному раствору с предыдущей стадии добавляли 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (270 мг, 0,758 ммоль), комплекс дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (62 мг, 0,09 ммоль), карбонат калия (313 мг, 2,274 ммоль) и воду (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением 3-(5-амино-4-хлор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (200 мг, 0,478 ммоль, 63% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 419,1 $[M+H]^+$

[0772] **Стадия 4.** Смесь 3-(5-амино-4-хлор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (200 мг, 0,478 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (91 мг, 0,478 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилена]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (272 мг, 0,717 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (185 мг, 1,434 ммоль) в дихлорметане (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в

течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с получением *N*-(2-хлор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (250 мг, 0,42 ммоль, 89%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 591,2 $[M+H]^+$

[0773] **Стадия 5.** Раствор *N*-(2-хлор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (250 мг, 0,42 ммоль) в трифторуксусной кислоте (6 мл) перемешивали при 40 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(2-хлор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (106,2 мг, 0,226 ммоль, 54%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88-8,77 (m, 2H), 8,35-8,17 (m, 3H), 7,89 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,12-6,82 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,5 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,76 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 471,1 $[M+H]^+$

Пример 51. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2,3-дифтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 51)



[0774] **Стадия 1.** В раствор 3,4-дифтораналина (1,3 г, 10,0 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли пивалоилхлорид (1,36 мл, 11,09 ммоль) и триэтиламин (1,7 мл, 12,2 ммоль) при 0 °С. Температуру реакции оставляли повышаться до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-2,2-

диметилпропанамид (1,82 г, 8,5 ммоль, 85%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 214,1 [M+H]⁺

[0775] **Стадия 2.** К раствору *N*-(3,4-дифторфенил)пиваламида (3,2 г, 10,0 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл), охлажденному на бане сухой лед/ацетон, добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М в гексане, 30 мл). После перемешивания в течение 1 часа при той же температуре добавляли метилйодид (1,1 мл, 17 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при той же температуре, и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Затем реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением *N*-(3,4-дифтор-2-метилфенил)пиваламида (1,7 г, 7,5 ммоль, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 228,3 [M+H]⁺

[0776] **Стадия 3.** Раствор *N*-(3,4-дифтор-2-метилфенил)пиваламида (570 мг, 2,5 ммоль) в уксусной кислоте (0,5 мл) и концентрированной серной кислоте (1,7 мл) охлаждали до 0 °С. В раствор добавляли смесь дымящейся азотной кислоты (0,22 мл) и уксусной кислоты (0,055 мл). После перемешивания в течение 1,5 часов при 0 °С смесь выливали на лед. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением *N*-(3,4-дифтор-2-метил-5-нитрофенил)пиваламида (480 мг, 1,8 ммоль, 70%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 273,3 [M+H]⁺

[0777] **Стадия 4.** Смесь *N*-(3,4-дифтор-2-метилфенил)пиваламида (810 мг, 3,0 ммоль) в 70% водном растворе серной кислоты (30 мл) перемешивали при 110 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 3,4-дифтор-2-метил-5-нитроанилина (540 мг, 2,87 ммоль, 95%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 189,3 [M+H]⁺

[0778] **Стадия 5.** Добавляли 3,4-дифтор-2-метил-5-нитроанилин (540 мг, 2,8 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) в раствор *трет*-бутилнитрита (590 мг, 5,7 ммоль) и бромида меди (1,24 мг, 8,6 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-

хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением 1-бром-3,4-дифтор-2-метил-5-нитробензола (530 мг, 2,1 ммоль, 75%) в виде белого твердого вещества.

[0779] **Стадия 6.** К раствору хлорида аммония (910 мг, 16,8 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (6 мл) добавляли смесь 1-бром-3,4-дифтор-2-метил-5-нитробензола (530 мг, 2,1 ммоль) и железа (950 мг, 16,8 ммоль) в этаноле (15 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 5-бром-2,3-дифтор-4-метиланилина (430 мг, 1,95 ммоль, 93%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 222,7 $[M+H]^+$

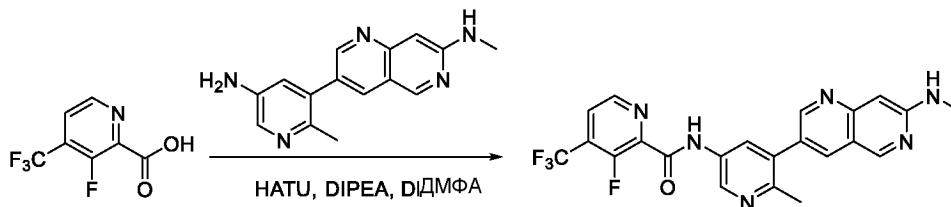
[0780] **Стадия 7.** Смесь 5-бром-2,3-дифтор-4-метиланилина (44,2 мг, 0,2 ммоль), *N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-нафтиридин-7-амин (90 мг, 0,22 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (15 мг, 0,02 ммоль) и карбоната калия (55 мг, 0,4 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/9) с получением 3-(5-амино-3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (80 мг, 0,19 ммоль, 95%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 421,3 $[M+H]^+$

[0781] **Стадия 8.** В раствор *N,N*-диметилформамида (2 мл) 3-(5-амино-2,3-дифторфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (80 мг, 0,19 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (40 мг, 0,21 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (94 мг, 0,25 ммоль) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,15 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/9) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2,3-дифтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (95 мг, 0,16 ммоль, 84%). МС (ИЭР) m/z 593,3 $[M+H]^+$

[0782] **Стадия 9.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2,3-дифтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (50 мг,

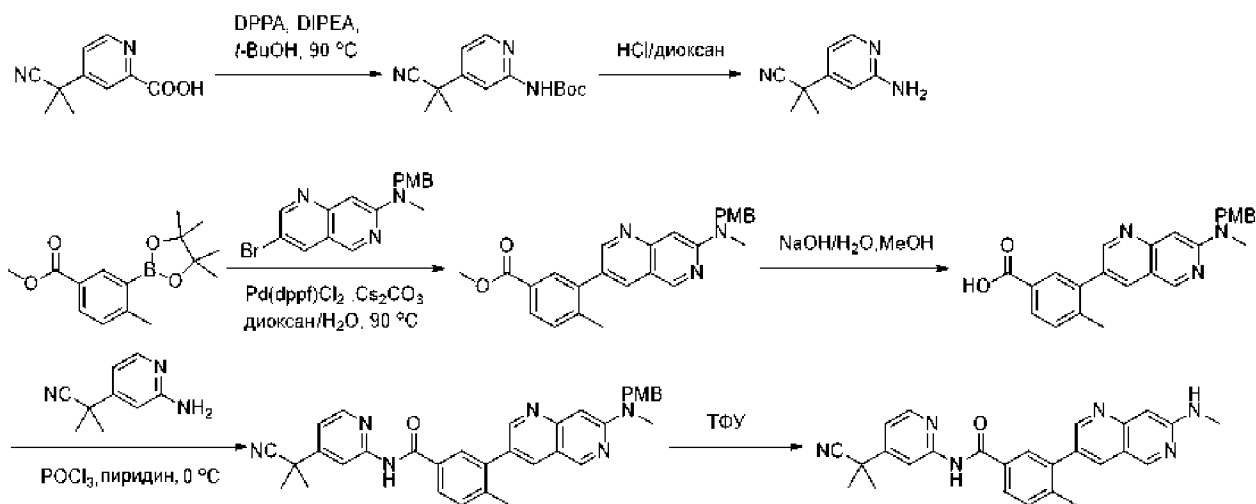
0,084 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 25 x 150 мм, 5 мкм, подвижная фаза: А: вода (0,05% гидроксида аммиака), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 57% за 10 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2,3-дифтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (21,0 мг, 0,44 ммоль, 53%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (dd, *J* = 12,2, 7,9 Гц, 1H), 7,69 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,86 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,09 (d, *J* = 2,3 Гц, 3H), 1,68 (s, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 473,4 [M+H]⁺

Пример 52. Синтез 3-фтор-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 52)



[0783] Раствор 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (32 мг, 0,12 ммоль), 3-фтор-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,14 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (80 мг, 0,21 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (54 мг, 0,42 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-фтор-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (13,7 мг, 0,03 ммоль, 22%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,15 (t, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,95 (q, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,50 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 457,0 [M+H]⁺

Пример 53. Синтез *N*-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)бензамида (Соединение 53)



[0784] **Стадия 1.** Растворили 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновую кислоту (190 мг, 1 ммоль), дифенилфосфорилазид (302 мг, 1,1 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (258 мг, 2 ммоль) в *трет*-бутаноле (4 мл) и перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме. Разбавляли остаток водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = от 0% до 33%) с получением *трет*-бутил-4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-илкарбамата (150 мг, 0,57 ммоль, 52%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 262,2 [M+H]⁺

[0785] **Стадия 2.** *трет*-Бутил-4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-илкарбамат (150 мг, 0,57 ммоль) растворяли в 4 М растворе гидрохлорида в диоксане (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением 2-(2-аминопиридин-4-ил)-2-метилпропаннитрила (100 мг, 0,62 ммоль) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 162,1 [M+H]⁺

[0786] **Стадия 3.** Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (21 мг, 0,029 ммоль) в раствор метил-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (200 мг, 0,72 ммоль), 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (259 мг, 0,72 ммоль) и карбоната калия (468 мг, 1,44 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1, затем 1/1) с получением метил-3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилбензоата (180 мг, 0,42 ммоль,

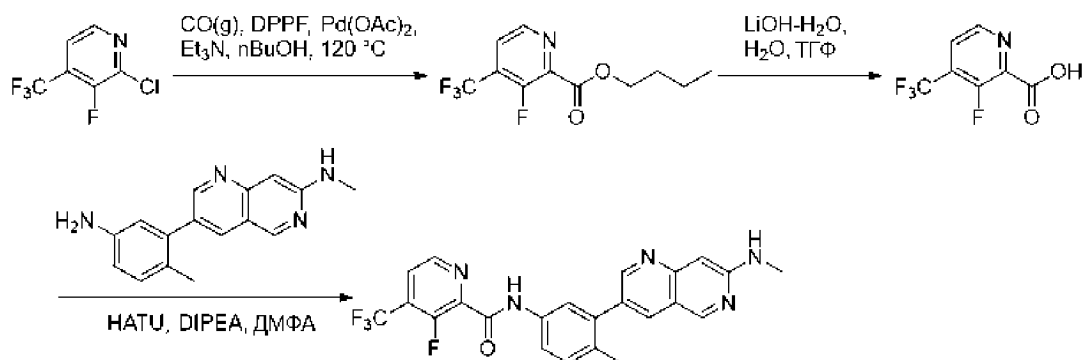
58% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 428,1 $[M+H]^+$

[0787] **Стадия 4.** Раствор метил-3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилбензоата (180 мг, 0,42 ммоль) и гидроксида натрия (84 мг, 2,11 ммоль) в воде (5 мл) и метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь доводили до $pH = 3,0$ с помощью 2 н. раствора хлористого водорода и концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом (25 мл), промывали водой (25 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилбензойной кислоты (120 мг, 0,29 ммоль, 84%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 414,1 $[M+H]^+$

[0788] **Стадия 5.** В раствор 3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилбензойной кислоты (30 мг, 0,073 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли 2-(2-аминопиридин-4-ил)-2-метилпропаннитрил (12 мг, 0,073 ммоль) и фосфорилтрихлорид (97 мг, 0,63 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали водой (20 мл x 3) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат) с получением *N*-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилбензамида (20 мг, 0,036 ммоль, 49%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 557,3 $[M+H]^+$

[0789] **Стадия 6.** Раствор *N*-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилбензамида (20 мг, 0,036 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)бензамида (2,9 мг, 0,007 ммоль, 18%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,06 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,94 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,48 (s, 1 H), 8,44 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J_1 = 5,3$ Гц, $J_2 = 1,7$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J_1 = 4,8$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1 H), 2,88 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,41 (s, 3 H) 1,72 (s, 6 H). МС (ИЭР) m/z 436,8 $[M+H]^+$

Пример 54. Синтез 3-фтор-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 54)



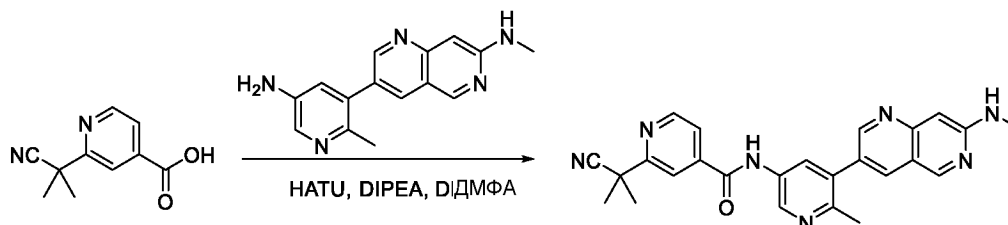
[0790] **Стадия 1.** Смесь 2-хлор-3-фтор-4-(трифторметил)пиридина (1 г, 5 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (1,11 г, 2 ммоль), ацетата палладия (II) (224 мг, 1 ммоль) и триэтиламина (2,02 г, 20 ммоль) в бутан-1-оле (250 мл) перемешивали при 120 °С в течение 36 часов в атмосфере монооксида углерода. Смесь фильтровали и промывали бутан-1-олом (50 мл x 2). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением бутил-3-фтор-4-(трифторметил)пиколината (1,3 г, неочищенный) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 266,1 $[M+H]^+$

[0791] **Стадия 2.** В раствор бутил-3-фтор-4-(трифторметил)пиколината (1,3 г, 4,9 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (1,03 г, 24,5 ммоль) и воду (15 мл) при 25 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 1 часа растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл). рН смеси медленно доводили до 3 с помощью 1 н. соляной кислоты при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 4). Промывали объединенные органические слои водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-фтор-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (700 мг, 3,35 ммоль, 68%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 210,1 $[M+H]^+$

[0792] **Стадия 3.** Раствор 3-(5-амино-2-метилфенил)-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (48 мг, 0,18 ммоль), 3-фтор-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (42 мг, 0,2 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (114 мг, 0,3 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (77 мг, 0,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-фтор-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (47,1 мг, 0,104 ммоль, 52%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 2,3$

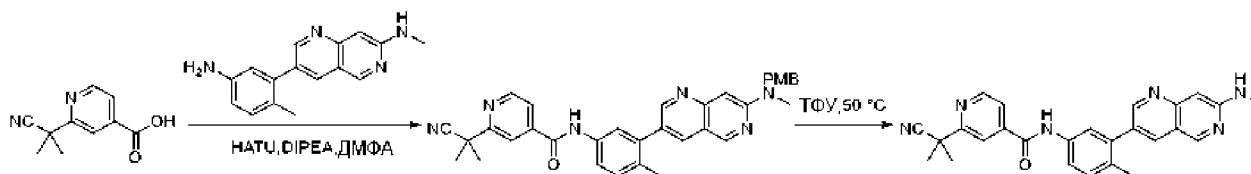
Гц, 1H), 8,81 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (dd, $J = 10,4, 5,5$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 456,0 $[M+H]^+$

Пример 55. Синтез 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 55)



[0793] Перемешивали раствор 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (48 мг, 0,18 ммоль), 2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (38 мг, 0,2 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (114 мг, 0,3 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (77 мг, 0,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при 25 °С в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (10 мг, 0,023 ммоль, 13%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,86 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,84 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 5,1, 1,4$ Гц, 1H), 6,95 (q, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,78 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 438,1 $[M+H]^+$

Пример 56. Синтез 2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (Соединение 56)

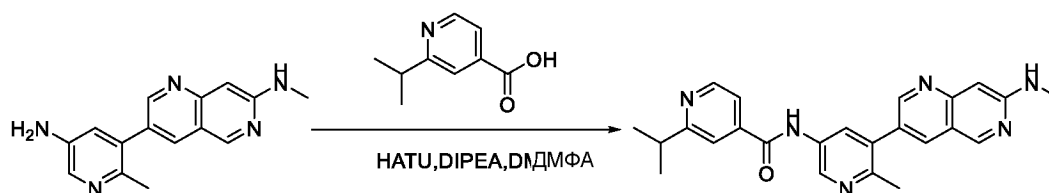


[0794] **Стадия 1.** К раствору 2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (67 мг, 0,35 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (135 мг, 0,35 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (200 мг, 0,53

ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (90 мг, 0,70 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часа смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/3) с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида (130 мг, 0,234 ммоль, 67%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 557,3 $[M+H]^+$

[0795] Стадия 2. Раствор 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида (130 мг, 0,234 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: 30%-70% за 15 мин) с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (25,4 мг, 0,058 ммоль, 25%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,82 (t, *J* = 4,0 Гц, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 7,38 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,5 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,77 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 437,2 $[M+H]^+$

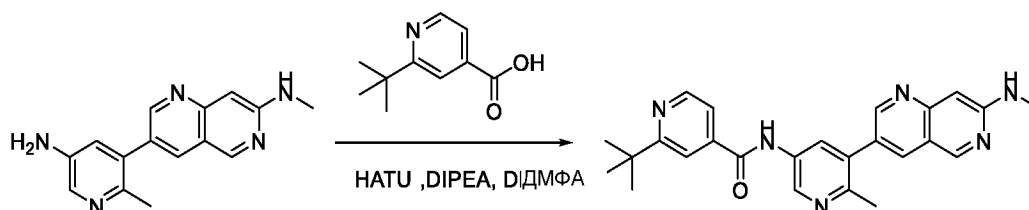
Пример 57. Синтез 2-изопропил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 57)



[0796] Смесь 2-изопропилизоникотиновой кислоты (30 мг, 0,18 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (48 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (103,6 мг, 0,27 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (47 мг, 0,36 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire Xbridge 4,6 x 50 мм C18, 3,5 мкм, подвижная фаза: А: 0,01% водный

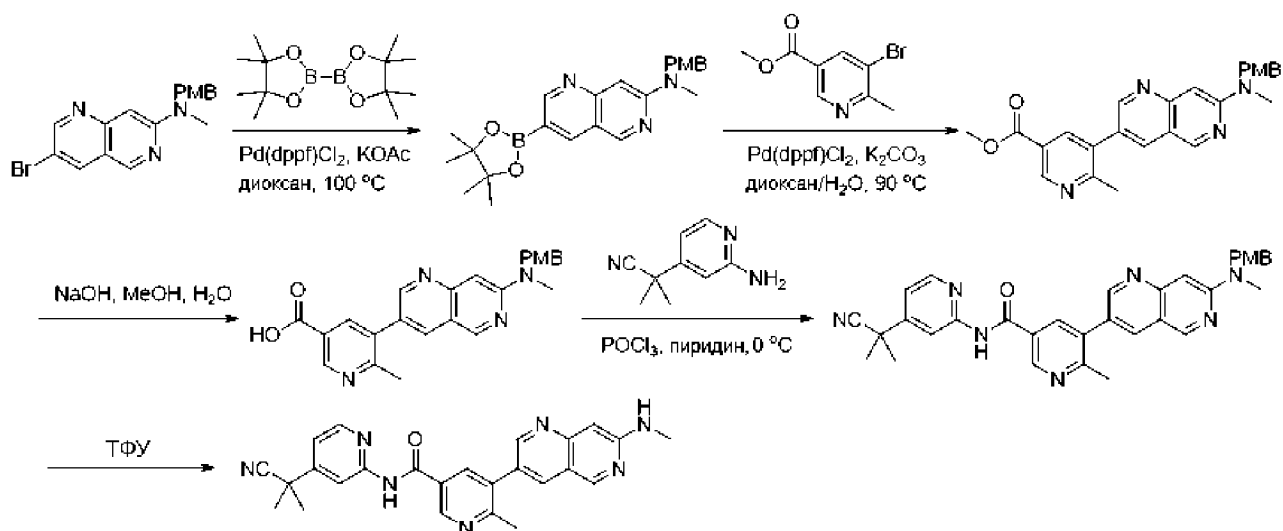
бикарбонат аммония, В: ацетонитрил; В%: от 5% до 95% за 1,5 мин.) с получением 2-изопропил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (15,1 мг, 0,04 ммоль, 20%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,88 (dd, $J = 13,2, 2,3$ Гц, 2H), 8,71 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,14 (dt, $J = 13,8, 6,9$ Гц, 1H), 2,87 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 412,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 58. Синтез 2-(трет-бутил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 58)



[0797] Смесь 2-(*трет*-бутил)изоникотиновой кислоты (30 мг, 0,17 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (44 мг, 0,17 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (95,5 мг, 0,25 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (43,2 мг, 0,34 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire Xbridge 4,6 x 50 мм C18, 3,5 мкм, подвижная фаза: А: 0,01% водный бикарбонат аммония, В: ацетонитрил; В%: 5%-95% за 1,5 мин.) с получением 2-(*трет*-бутил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (16,9 мг, 0,04 ммоль, 24%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (dd, $J = 10,4, 2,3$ Гц, 2H), 8,74 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). МС (ИЭР) m/z 426,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 59. Синтез *N*-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)никотинамида (Соединение 59)



[0798] **Стадия 1.** Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (21 мг, 0,029 ммоль) в смесь 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (100 мг, 0,28 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (152 мг, 0,6 ммоль) и ацетата калия (245 мг, 0,25 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением *N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-нафтиридин-7-амина (100 мг, 0,25 ммоль, 89%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 406,2 $[M+H]^+$

[0799] **Стадия 2.** Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (21 мг, 0,029 ммоль) в раствор метил-5-бром-6-метилникотината (58 мг, 0,25 ммоль), *N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-нафтиридин-7-амина (100 мг, 0,25 ммоль) и карбоната калия (104 мг, 0,75 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1, затем 1/1) с получением метил-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилникотината (80 мг, 0,187 ммоль, 75%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 429,1 $[M+H]^+$

[0800] **Стадия 3.** Раствор метил-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилникотината (80 мг, 0,187 ммоль) и гидроксида натрия (84 мг, 2,11 ммоль) в воде

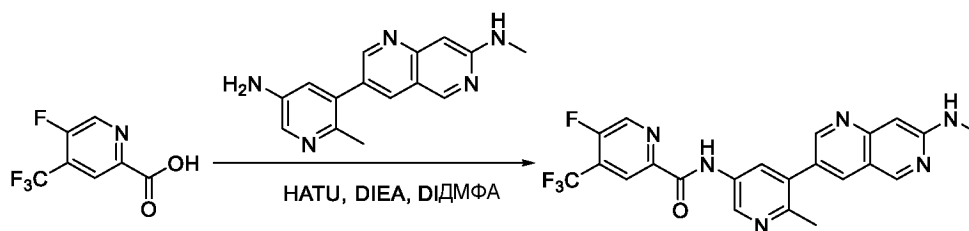
(5 мл) и метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь доводили до pH = 3,0 с помощью 2 н. раствора хлористого водорода. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали водой (25 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 20/1) с получением

5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилникотиновой кислоты (50 мг, 0,12 ммоль, 64%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 415,3 [M+H]⁺

[0801] **Стадия 4.** К раствору 5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилникотиновой кислоты (50 мг, 0,12 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли 2-(2-аминопиридин-4-ил)-2-метилпропаннитрил (19 мг, 0,12 ммоль) и фосфорилтрихлорид (97 мг, 0,63 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду при 0 °С и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали водой (20 мл x 3) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат) с получением *N*-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилникотинамида (30 мг, 0,054 ммоль, 45%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 557,7 [M+H]⁺

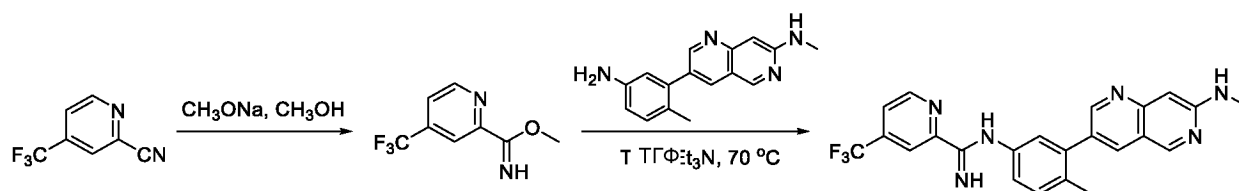
[0802] **Стадия 5.** Перемешивали *N*-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилникотинамид (30 мг, 0,054 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)никотинамида (3,3 мг, 0,0076 ммоль, 14%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,28 (s, 1 H), 9,07 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 9,06-8,97 (m, 2 H), 8,49-,40 (m, 4 H), 7,35-7,34 (m, 1 H), 6,98 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,65 (s, 1 H), 2,88 (d, *J* = 5,2 Гц, 3H), 2,62 (s, 3 H) 1,73 (s, 6 H). МС (ИЭР) m/z 438,1 [M+H]⁺

Пример 60. Синтез 5-фтор-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 60)



[0803] Смесь 5-фтор-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (60 мг, 0,29 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (76 мг, 0,29 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (131 мг, 0,34 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (74 мг, 0,57 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 5-фтор-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (15,6 мг, 0,03 ммоль, 49%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,89 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,84 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,16 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 3,6$ Гц, 3H), 2,55 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 457,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 61. Синтез *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинимидата (Соединение 61)

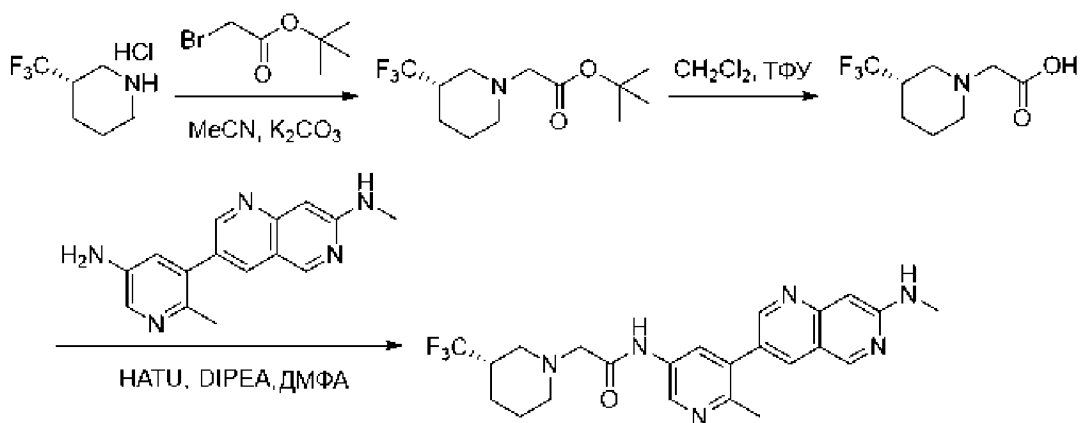


[0804] **Стадия 1.** Раствор 4-(трифторметил)пиколилонитрила (400 мг, 2,91 ммоль) и метоксида натрия (30% в метаноле) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-(трифторметил)пиколинимидата (352 мг, 1,73 ммоль, 59%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 204,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0805] **Стадия 2.** Раствор метил-4-(трифторметил)пиколинимидата (70 мг, 0,34 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (90 мг, 0,34 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл) в тетрагидрофуране (3 мл) перемешивали при 70 °С в течение 3

часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинимимида (6,3 мг, 0,014 ммоль, 4%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,98-8,92 (m, 2H), 8,86 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,97 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,87 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,86 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 437,0 [M+H]⁺

Пример 62. Синтез (S)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида (Соединение 62)



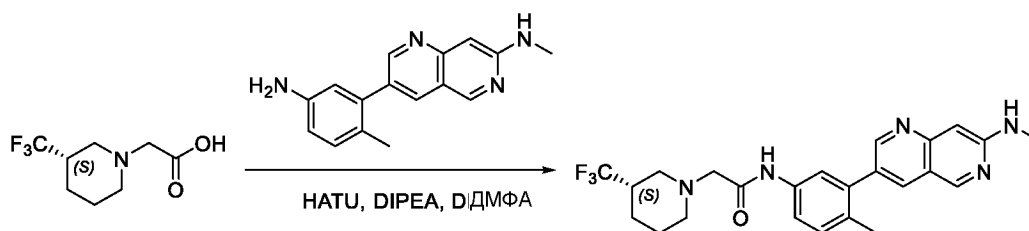
[0806] **Стадия 1.** К смеси гидрохлорида (*S*)-3-(трифторметил)пиперидина (19 мг, 0,1 ммоль) и карбоната калия (69 мг, 0,5 ммоль) в безводном ацетонитриле (3 мл) добавляли *tert*-бутил-2-бромацетат (20 мг, 0,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли ацетонитрилом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*tert*-бутил-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетата (26 мг) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) *m/z* 267,9 [M+H]⁺

[0807] **Стадия 2.** К смеси (*S*)-*tert*-бутил-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетата (26 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов и концентрировали с получением (*S*)-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (21 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) *m/z* 212,3 [M+H]⁺

[0808] **Стадия 3.** К раствору неочищенной (*S*)-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-

ил)уксусной кислоты (21 мг, 0,1 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (21 мг, 0,08 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-окси́да (61 мг, 0,16 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (41 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением (*S*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида (18,6 мг, 0,049 ммоль, 41%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,95 (q, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,25 (dd *J* = 31,5, 15,8 Гц, 2H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27-2,12 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,74-1,55 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 458,7 [M+H]⁺

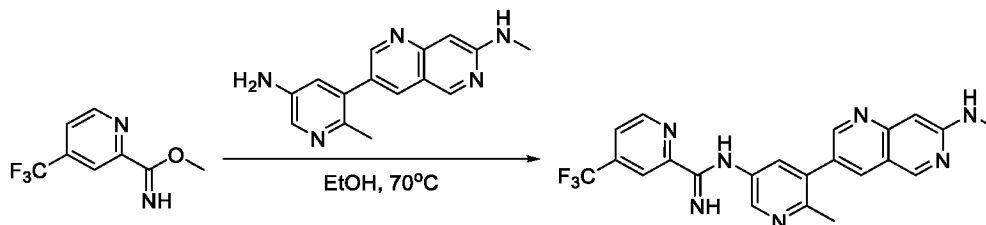
Пример 63. Синтез (*S*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида (Соединение 63)



[0809] В раствор (*S*)-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (21 мг, 0,1 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (21 мг, 0,08 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-окси́да (61 мг, 0,16 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (41 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением (*S*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида (20,5 мг, 0,049 ммоль, 49%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,73-7,54 (m, 2H), 7,38-7,20 (m, 1H), 6,98-6,82 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,20 (dd, *J* = 31,0, 15,5 Гц, 2H), 3,04 (d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 2,92-2,78 (m, 4H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,39-2,09 (m, 5H), 1,87 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 1,77-1,49 (m,

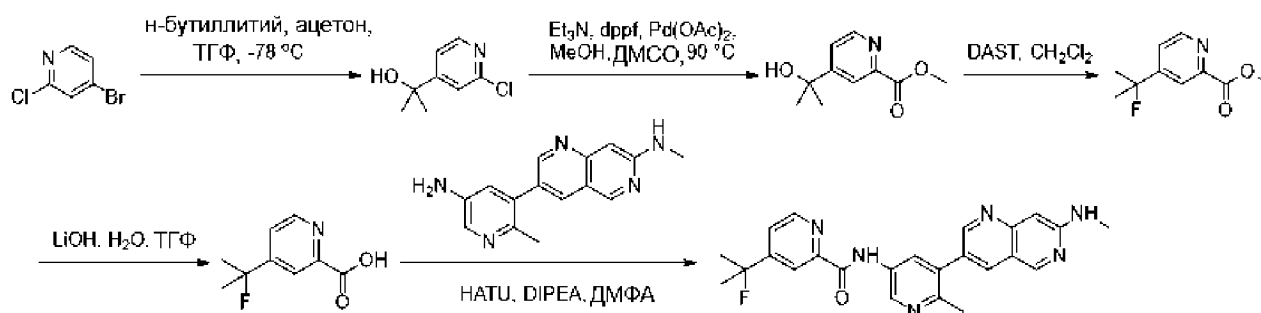
2H), 1,29-1,16 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 458,4 $[M+H]^+$

Пример 64. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинимидата (Соединение 64)



[0810] Раствор метил-4-(трифторметил)пиколинимидата (70 мг, 0,34 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (91 мг, 0,34 ммоль) в этаноле (3 мл) перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинимидата (19,0 мг, 0,04 ммоль, 13%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,98-8,93 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,49 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 438,1 $[M+H]^+$

Пример 65. Синтез 4-(2-фторпропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 65)



[0811] **Стадия 1.** *n*-Бутиллитий (8,7 мл, 17,4 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-2-хлорпиридина (3000 мг, 15,7 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при -78 °С. После перемешивания при -78 °С в течение 1 часа в атмосфере азота добавляли ацетон (504 мг, 17,4 ммоль). Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 2-(2-хлорпиридин-4-ил)пропан-2-ола (1200 мг,

7,01 ммоль, 44%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 172 $[M+H]^+$

[0812] **Стадия 2.** Ацетат палладия(II) (29 мг, 0,103 ммоль) добавляли в раствор 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (57 мг, 0,103 ммоль), 2-(2-хлорпиридин-4-ил)пропан-2-ола (2000 мг, 10,3 ммоль) и карбоната калия (231 мг, 1,671 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) и метаноле (2 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 90 °С в течение 12 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1, затем 1/1) с получением метил-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиколината (400 мг, 2,05 ммоль, 20%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 196 $[M+H]^+$

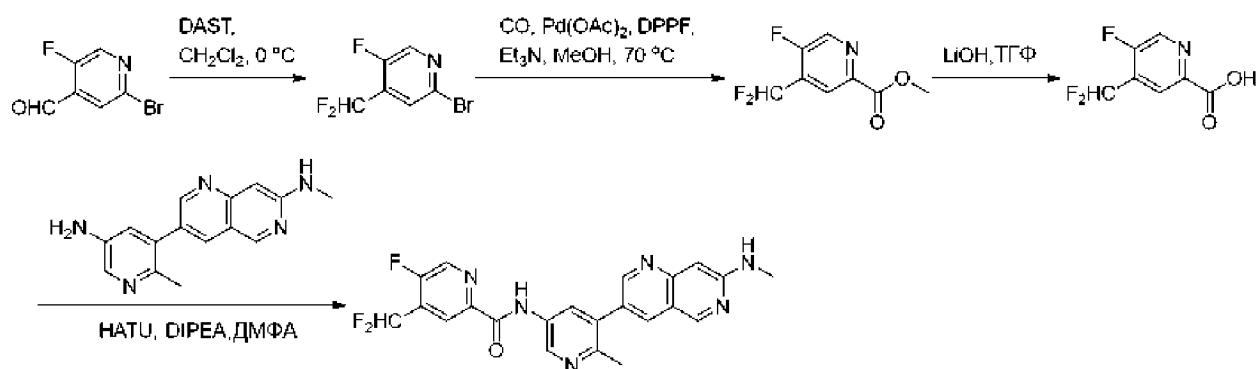
[0813] **Стадия 3.** Метил-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиколинат (400 мг, 2,05 ммоль) добавляли к раствору трифторида диэтиламиносеры (363 мг, 2,26 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 25 °С в атмосфере азота. После перемешивания при 25 °С в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1, затем 1/1) с получением метил-4-(2-фторпропан-2-ил)пиколината (300 мг, 1,52 ммоль, 74%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 198 $[M+H]^+$

[0814] **Стадия 4.** Метил-4-(2-фторпропан-2-ил)пиколинат (300 мг, 1,64 ммоль) добавляли в раствор гидроксида лития (141 мг, 3,28 ммоль), воды (3 мл) и тетрагидрофурана (6 мл) при 25 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 2 часов в реакционный раствор добавляли разбавленную хлористоводородную кислоту (3 мл, 3,28 ммоль). Полученный реакционный раствор разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 4-(2-фторпропан-2-ил)пиколиновой кислоты (240 мг, 1,24 ммоль, 75%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 184 $[M+H]^+$

[0815] **Стадия 5.** В раствор 4-(2-фторпропан-2-ил)пиколиновой кислоты (20 мг, 0,11 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (40 мг, 0,15 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (57 мг, 0,15 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при

комнатной температуре в течение 16 часов реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 4-(2-фторпропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (15 мг, 0,034 ммоль, 33%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,97 (d, $J = 13,3$ Гц, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 7$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J = 11,1$ Гц, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,70 (dd, $J = 21,9, 12,1$ Гц, 3H), 1,30 (d, $J = 5,5$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 431,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 66. Синтез 4-(диформетил)-5-фтор-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 66)



[0816] **Стадия 1.** Раствор 2-бром-5-фторизоникотинальдегида (500 мг, 2,47 ммоль), трифторида диэтиламиносеры (1992 мг, 12,35 ммоль) в дихлорметане (8 мл) перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-бром-4-(диформетил)-5-фторпиридина (400 мг, 1,78 ммоль, 72%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 225,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

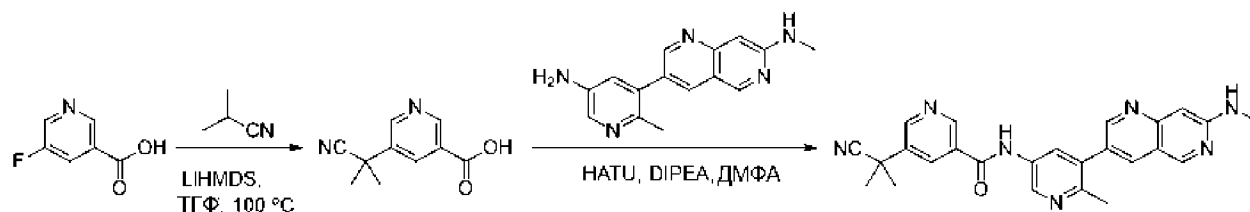
[0817] **Стадия 2.** Смесь 2-бром-4-(диформетил)-5-фторпиридина (400 мг, 1,78 ммоль), ацетата палладия(II) (241 мг, 4,31 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (242 мг, 4,31 ммоль) и триэтиламина (241 мг, 4,31 ммоль) в метаноле (6 мл) перемешивали при 70 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с

получением метил-4-(дифторметил)-5-фторпиколината (300 мг, 1,03 ммоль, 79%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 206,1 $[M+H]^+$

[0818] **Стадия 3.** Раствор метил-4-(дифторметил)-5-фторпиколината (300 мг, 1,03 ммоль) и гидроксида лития (159 мг, 5,15 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 4-(дифторметил)-5-фторпиколиновой кислоты (100 мг, 0,52 ммоль, 39%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 192,1 $[M+H]^+$

[0819] **Стадия 4.** Раствор 4-(дифторметил)-5-фторпиколиновой кислоты (100 мг, 0,52 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (138 мг, 0,52 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (296 мг, 0,78 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (217 мг, 1,56 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили солевым раствором (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(дифторметил)-5-фтор-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (16 мг, 0,18 ммоль, 7%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,10-9,00 (m, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,44- 8,28 (m, 3H), 7,43 (t, $J = 53,3$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 438,8 $[M+H]^+$

Пример 67. Синтез 5-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)никотинамида (Соединение 67)

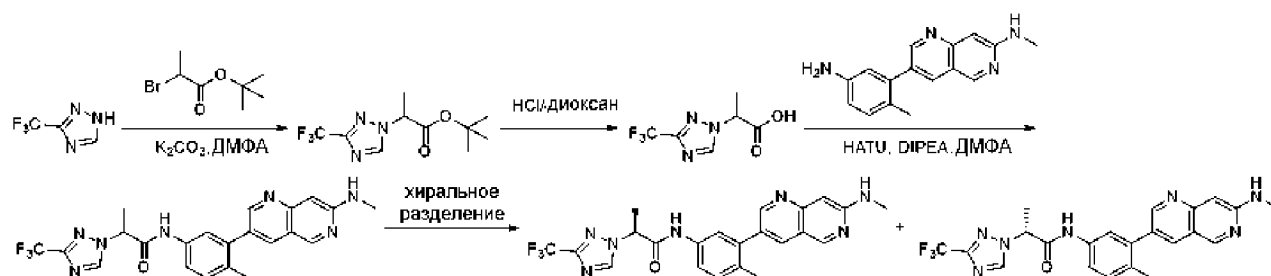


[0820] **Стадия 1.** Гексаметилдисилазид лития (1,9 мл, 1,6 М в тетрагидрофуране, 3,0 ммоль) добавляли к смеси 5-фторникотиновой кислоты (141 мг, 1,0 ммоль) и изобутиронитрила (0,26 мл, 3,0 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при 100 °С в течение 0,5 часов реакционную смесь гасили насыщенным

раствором хлорида аммония (10 мл) и доводили до pH = 4 с помощью 6 н. хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(2-цианопропан-2-ил)никотиновой кислоты (180 мг, 0,95 ммоль, 95%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 191,4 $[M+H]^+$

[0821] **Стадия 2.** К раствору *N,N*-диметилформаида (3 мл) 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (80 мг, 0,3 ммоль), 5-(2-цианопропан-2-ил)никотиновой кислоты (60 мг, 0,3 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (152 мг, 0,4 ммоль) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 25 x 150 мм, 5 мкм, подвижная фаза: А: вода (0,05% гидроксида аммиака), В: ацетонитрил, В%: от 30% до 57% за 10 мин.) с получением 5-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)никотинамида (89,7 мг, 0,205 ммоль, 68%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,42 (t, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,81 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 438,3 $[M+H]^+$

Примеры 68 и 69. Синтез (S)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропанамида и (R)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропанамида (Соединение 68 и Соединение 69)



[0822] **Стадия 1.** К смеси 3-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазола (100 мг, 0,73 ммоль) и *tert*-бутил-2-бромпропаноата (182 мг, 0,88 ммоль) в *N,N*-диметилформаиде (5 мл) добавляли карбонат калия (201 мг, 1,46 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном

(30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением *трет*-бутил-2-(3-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (150 мг, 0,57 ммоль, 78%) в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР) m/z 266,3 [M+H]⁺

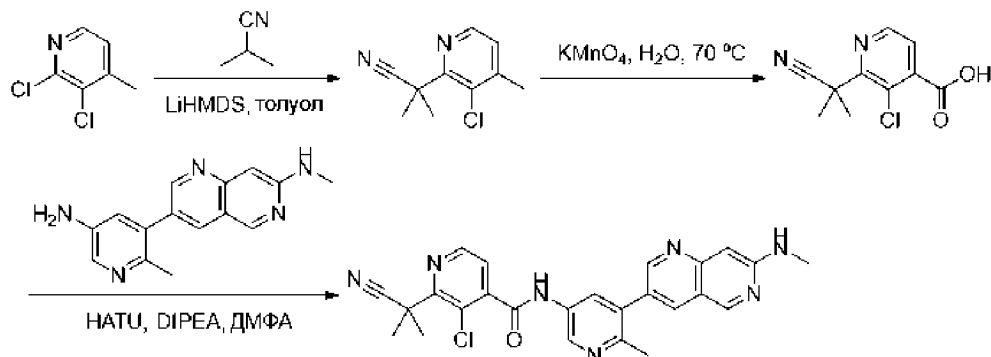
[0823] **Стадия 2.** К раствору *трет*-бутил-2-(3-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (150 мг, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4 М гидрохлорид в 1,4-диоксане (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 2-(3-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропановой кислоты (110 мг, 0,53 ммоль, 92%) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 210,1 [M+H]⁺

[0824] **Стадия 3.** Раствор 2-(3-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропановой кислоты (140 мг, 0,67 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (177 мг, 0,67 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (304 мг, 0,8 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (173 мг, 1,34 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропанамида (100 мг, 0,22 ммоль, 33%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 456,1 [M+H]⁺

[0825] **Стадия 4.** *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропанамида (100 мг, 0,22 ммоль) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Инструмент: SFC-150 (Waters); Колонка: OJ 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Температура колонки: 35 °С; Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% аммиака метанола) = 70/30) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания: 4,0 мин.), который произвольно назначали (*S*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропанамидом (39,8 мг, 0,087 ммоль) и второго элюированного энантиомера (время удерживания: 5,2 мин.), который произвольно назначали (*R*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропанамида (44 мг, 0,097 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42 (q, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,8

Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,85 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 456,1 $[M+H]^+$

Пример 70. Синтез 3-хлор-2-(2-цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 70)



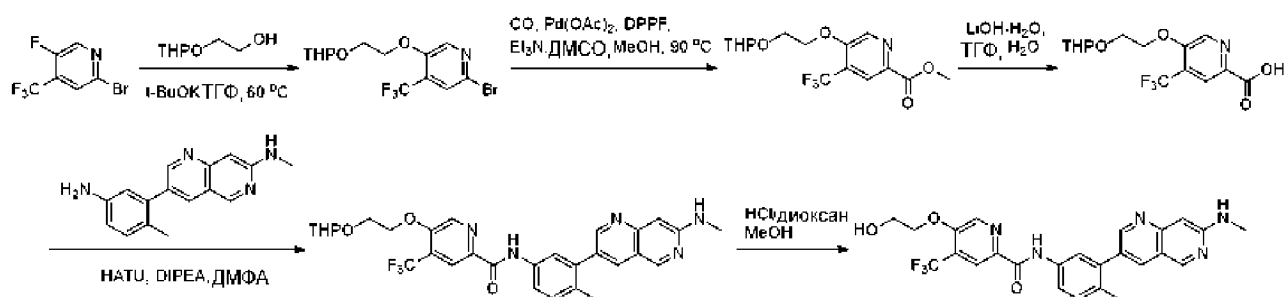
[0826] **Стадия 1.** В раствор 2,3-дихлор-4-метилпиридина (300 мг, 1,85 ммоль) и изобутиронитрила (127,8 мг, 1,85 ммоль) в толуоле (6 мл) медленно добавляли гексаметилдисилазид лития (1,6 М в тетрагидрофуране, 2,8 мл, 1,74 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 20 °С в течение 12 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/10) с получением 2-(3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила (285 мг, 1,47 ммоль, 79%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 195,3 $[M+H]^+$

[0827] **Стадия 2.** Раствор 2-(3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила (285 мг, 1,47 ммоль), перманганата калия (464,5 мг, 2,94 ммоль) в воде (10 мл) перемешивали при 90 °С в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь доводили до pH = 3,0 с помощью 2 н. хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали водой (25 мл) и солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-хлор-2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (139 мг, 0,62 ммоль, 42%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 225,3 $[M+H]^+$

[0828] **Стадия 3.** Смесь 3-хлор-2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (139 мг, 0,62 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (98,7 мг, 0,37 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (353,7 мг, 0,93 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (240 мг, 1,86

ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire Xbridge 4,6 x 50 мм C18, 3,5 мкм, подвижная фаза: А: 0,01% водный бикарбонат аммония, В: ацетонитрил; В%: от 5% до 95% за 1,5 мин.) с получением 3-хлор-2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (2,3 мг, 0,0049 ммоль, 0,8%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,93-8,82 (m, 2H), 8,62 (d, *J* = 4,6 Гц, 2H), 8,27 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,05 (d, *J* = 5,1 Гц, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,90 (s, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 472,0 [M+H]⁺

Пример 71. Синтез 5-(2-гидроксиэтокси)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 71)



[0829] **Стадия 1.** Смесь 2-бром-5-фтор-4-(трифторметил)пиридина (300 мг, 1,2 ммоль), 2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этанол (193 мг, 1,32 ммоль) и 2-метилпропан-2-олата калия (1,32 мл, 1,32 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 3/10) с получением 2-бром-5-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)-4-(трифторметил)пиридина (250 мг, 0,68 ммоль, 57%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 369,9 [M+H]⁺

[0830] **Стадия 2.** Смесь 2-бром-5-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)-4-(трифторметил)пиридина (200 мг, 0,54 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (120 мг, 0,216 ммоль), ацетата палладия (II) (24 мг, 0,108 ммоль) и триэтиламина (218 мг, 2,16 ммоль) в диметилсульфоксиде (12 мл) и метаноле (8 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = от 10% до 30%) с получением метил-5-(2-

(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этокси)-4-(трифторметил)пиколината (164 мг, 0,47 ммоль, 87%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 350,0 [M+H]⁺

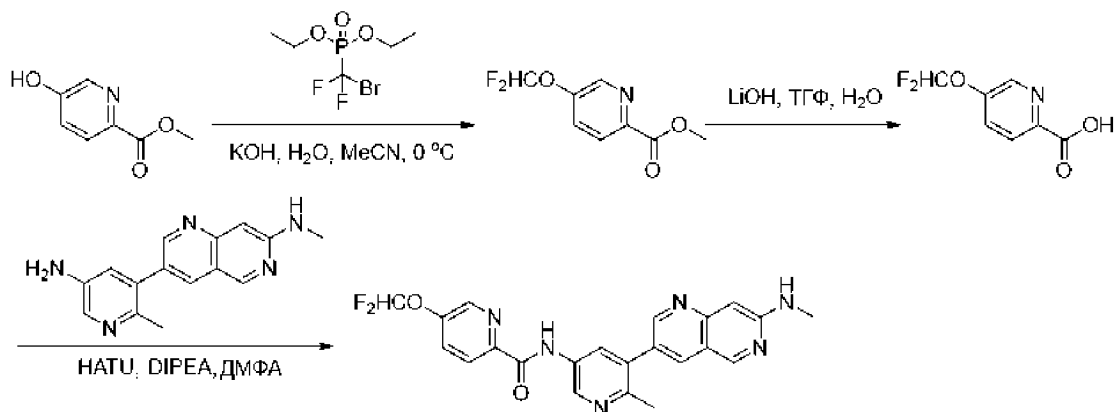
[0831] **Стадия 3.** К раствору метил-5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этокси)-4-(трифторметил)пиколината (205 мг, 0,59 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (124 мг, 2,95 ммоль) и воду (2 мл) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (10 мл). Смесь доводили до рН 3 путем медленного добавления 1 н. хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этокси)-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (145 мг, 0,43 ммоль, 73%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 336,0 [M+H]⁺

[0832] **Стадия 4.** Смесь 5-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (20 мг, 0,06 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (9,5 мг, 0,036 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (34,2 мг, 0,09 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (23,2 мг, 0,18 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)-4-(трифторметил)пиколинамида (34 мг, 0,059 ммоль, 98%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 582,2 [M+H]⁺

[0833] **Стадия 5.** Хлористоводородную кислоту (4 М в 1,4-диоксане, 3 мл) добавляли к раствору *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)-4-(трифторметил)пиколинамида (34 мг, 0,059 ммоль) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 часов реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire Xbridge 4,6 x 50 мм C18, 3,5 мкм, подвижная фаза: А: 0,01% водный бикарбонат аммония, В: ацетонитрил, В%: от 5% до 95% за 1,5 мин.) с получением 5-(2-гидроксиэтокси)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (9,2 мг, 0,019 ммоль, 31%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,74 (s, 1H), 8,96- 8,79 (m, 2H), 8,46

(d, $J = 17,7$ Гц, 2H), 8,03 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,54-4,34 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,04 (d, $J = 5,1$ Гц, 3H), 2,33 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 498,1 $[M+H]^+$

Пример 72. Синтез 5-(дифторметокси)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 72)



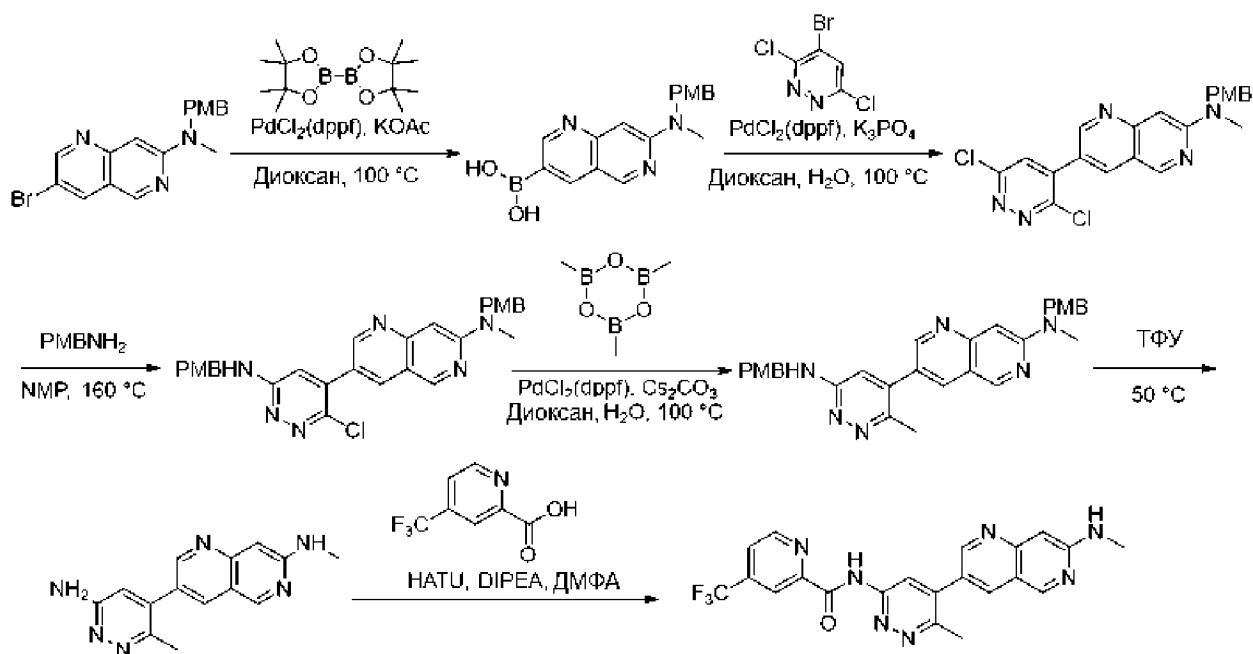
[0834] **Стадия 1.** Медленно добавляли диэтил-(бромдифторметил)фосфонат (700 мг, 2,62 ммоль) в раствор метил-5-гидроксипиколината (200 мг, 1,31 ммоль) и гидроксида калия (292 мг, 5,22 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и воде (5 мл) при 0 °С в течение 5 мин. После перемешивания при 0 °С в течение 1 часа полученный раствор концентрировали в вакууме и обрабатывали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир = от 0% до 50%) с получением метил-5-(дифторметокси)пиколината (64 мг, 0,32 ммоль, 24%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 204,1 $[M+H]^+$

[0835] **Стадия 2.** В смесь метил-5-(дифторметокси)пиколината (70 мг, 0,34 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (55 мг, 1,32 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали водным раствором хлористоводородной кислоты (1 М, 5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 5-(дифторметокси)пиколиновой кислоты (60 мг, 0,32 ммоль, 94%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 190,1 $[M+H]^+$

[0836] **Стадия 3.** К раствору 5-(дифторметокси)пиколиновой кислоты (60 мг, 0,32 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (62 мг, 0,48 ммоль)

и гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (146 мг, 0,38 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин., затем добавляли 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (85 мг, 0,32 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов полученный раствор выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол/дихлорметан = от 0% до 10%) с получением неочищенного твердого вещества. Обрабатывали твердое вещество метанолом (2 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением 5-(дифторметокси)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (90,0 мг, 0,21 ммоль, 64%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 9,03 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,33-8,30 (m, 2H), 8,25 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,94-7,94 (m, 1H), 7,51 (t, $J = 73,0$ Гц, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,49 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 436,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 73. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 75)



[0837] **Стадия 1.** Смесь 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (3,57 г, 10,0 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (3,04 г, 12,0 ммоль), 1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (816 мг, 1,0 ммоль) и ацетата калия (2,94 г, 30,0 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно использовали на следующей стадии. МС (ИЭР) m/z 324,1 [M+H]⁺

[0838] **Стадия 2.** В реакционный раствор с предыдущей стадии добавляли 4-бром-3,6-дихлорпиридазина (2,28 г, 10 ммоль), комплекс дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (816 мг, 1,0 ммоль), трехосновный фосфат калия (6,0 г, 28,3 ммоль) и воду (15 мл). Перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 3-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (2,0 мг, 4,7 ммоль, 47%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 426,1 [M+H]⁺

[0839] **Стадия 3.** Смесь 3-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (480 мг, 1,13 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (200 мг, 1,46 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (2 мл) перемешивали при 160 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органические слои концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 3-(3-хлор-6-((4-метоксибензил)амино)пиридазин-4-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (230 мг, 0,44 ммоль, 38%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 527,2 [M+H]⁺

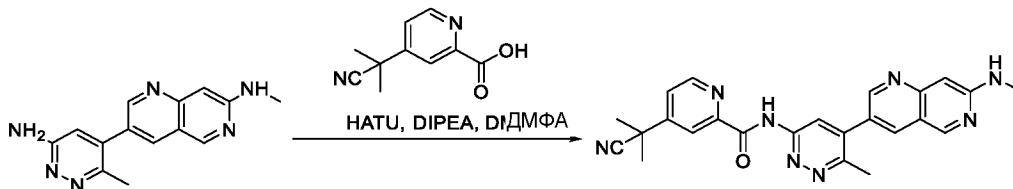
[0840] **Стадия 4.** Смесь 3-(3-хлор-6-((4-метоксибензил)амино)пиридазин-4-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (230 мг, 0,44 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (111 мг, 0,88 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (31 мг, 0,038 ммоль) и карбоната цезия (430 мг, 1,32 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/2) с получением *N*-(4-метоксибензил)-3-(6-((4-метоксибензил)амино)-3-метилпиридазин-4-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (80 мг, 0,158 ммоль, 36%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 507,1 [M+H]⁺

[0841] **Стадия 5.** Раствор *N*-(4-метоксибензил)-3-(6-((4-метоксибензил)амино)-3-

метилпиридазин-4-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (80 мг, 0,158 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 20/3) с получением 3-(6-амино-3-метилпиридазин-4-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (30 мг, 0,113 ммоль, 75%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 266,1 [M+H]⁺

[0842] **Стадия 6.** Смесь 3-(6-амино-3-метилпиридазин-4-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (120 мг, 0,45 ммоль), 4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (86 мг, 0,45 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (НАТУ, 513 мг, 1,35 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (174 мг, 1,35 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали реакцию смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (13,7 мг, 0,03 ммоль, 7%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,10 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,50 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,89 (d, *J* = 4,1 Гц, 3H), 2,70 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 440,1 [M+H]⁺

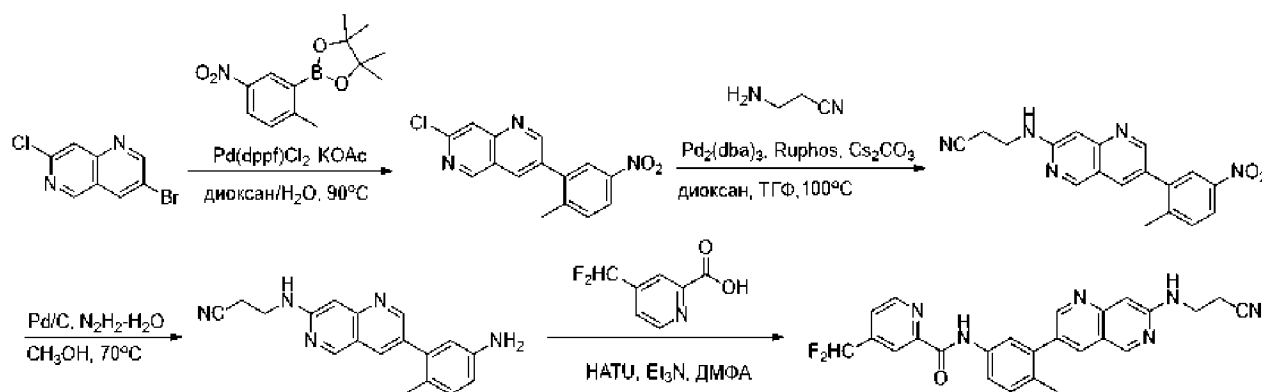
Пример 74. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-3-ил)пиколинамида (Соединение 77)



[0843] **Стадия 1.** Смесь 3-(6-амино-3-метилпиридазин-4-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (30 мг, 0,113 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (21,4 мг, 0,113 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (64 мг, 0,17 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (44 мг, 0,34 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные

органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-3-ил)пиколинамида (17,0 мг, 0,039 ммоль, 34%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,96 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,87 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,93 (dd, $J = 5,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,78 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 75. Синтез N-(3-(7-((2-цианоэтил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(диформетил)пиколинамида (Соединение 78)



[0844] **Стадия 1.** Раствор 3-бром-7-хлор-1,6-нафтиридина (300 мг, 1,23 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метил-5-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолана (323 мг, 1,23 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (98 мг, 0,12 ммоль) и ацетата калия (509 мг, 3,69 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90 °С в атмосфере азота в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Очищали неочищенный остаток с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 7-хлор-3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридина (246 мг, 0,82 ммоль, 67%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 300,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

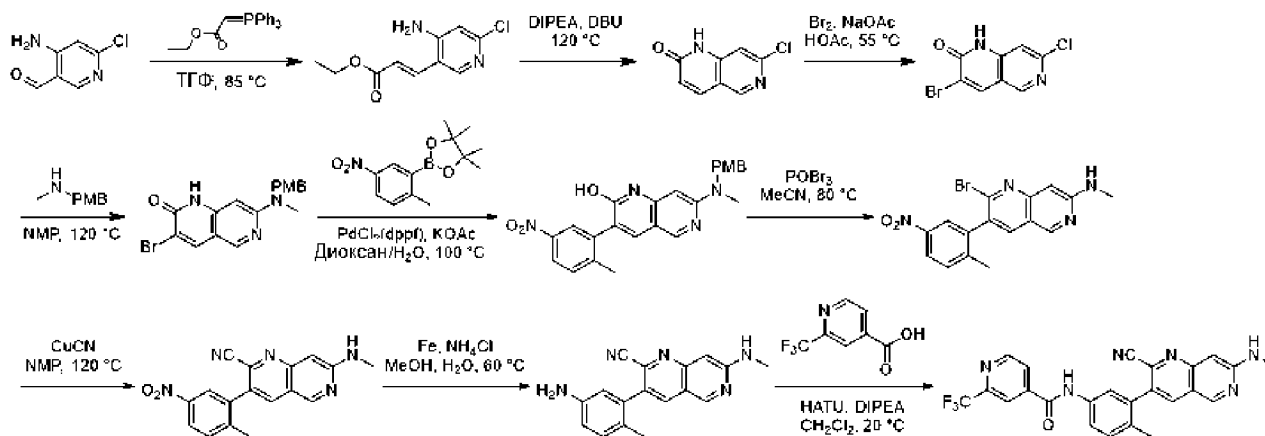
[0845] **Стадия 2.** Раствор 7-хлор-3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридина (246 мг, 0,82 ммоль), 3-аминопропаннитрила (58 мг, 0,82 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладия (73 мг, 0,08 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенила (RuPhos, 186 мг, 0,4 ммоль) и карбоната цезия (935 мг, 2,46 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Очищали неочищенный остаток с помощью

флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 3-((3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридин-7-ил)амино)пропаннитрила (66 мг, 0,20 ммоль, 24%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 333,8 $[M+H]^+$

[0846] **Стадия 3.** В раствор 3-((3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридин-7-ил)амино)пропаннитрила (66 мг, 0,20 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидрат гидразина (5 мг, 0,1 ммоль) и 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (7 мг). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с получением 3-((3-(5-амино-2-метилфенил)-1,6-нафтиридин-7-ил)амино)пропаннитрила (48 мг, 0,16 ммоль, 79%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 304,0 $[M+H]^+$

[0847] **Стадия 4.** Перемешивали раствор 4-(дифторметил)пиколиновой кислоты (27 мг, 0,16 ммоль), 3-((3-(5-амино-2-метилфенил)-1,6-нафтиридин-7-ил)амино)пропаннитрила (48 мг, 0,16 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (182 мг, 0,48 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(3-(7-((2-цианоэтил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(дифторметил)пиколинамида (6,1 мг, 0,013 ммоль, 8%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,31 – 8,27 (m, 2H), 7,91 (ddd, *J* = 11,9, 10,2, 3,5 Гц, 3H), 7,30 (dt, *J* = 71,0, 30,8 Гц, 3H), 6,87 (s, 1H), 3,64 (q, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,84 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 459,1 $[M+H]^+$

Пример 76. Синтез N-(3-(2-циано-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (Соединение 79)



[0848] **Стадия 1.** Раствор 4-амино-6-хлорникотинальдегида (3,12 г, 20 ммоль) и этил-2-(трифенил-15-фосфанилиден)ацетата (8,35 г, 24 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) перемешивали при 85 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с получением этил-(*E*)-3-(4-амино-6-хлорпиридин-3-ил)акрилата (4,4 г, 19,4 ммоль, 97%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 227,1 $[M+H]^+$

[0849] **Стадия 2.** Раствор этил-(*E*)-3-(4-амино-6-хлорпиридин-3-ил)акрилата (4,4 г, 19,4 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU, 4,9 г, 31 ммоль) в *N,N*-диизопропилэтиламине (20 мл) перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре промывали этилацетатом (40 мл) и сушили с получением 7-хлор-1,6-нафтиридин-2(1*H*)-он (1,44 г, 8 ммоль, 41%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 181,1 $[M+H]^+$

[0850] **Стадия 3.** В раствор 7-хлор-1,6-нафтиридин-2(1*H*)-она (1,44 г, 8 ммоль) и ацетата натрия (1,31 г, 16 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) четырежды порциями добавляли бром (2,3 мл, 4,2 ммоль) в течение четырех дней при 60 °С. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и фильтровали. Промывали осадок на фильтре водой (40 мл) и сушили с получением 3-бром-7-хлор-1,6-нафтиридин-2(1*H*)-она (1,5 г, 5,7 ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 258,8 $[M+H]^+$

[0851] **Стадия 4.** Раствор 3-бром-7-хлор-1,6-нафтиридин-2(1*H*)-она (1,5 г, 5,7 ммоль) и 1-(4-метоксифенил)-*N*-метилметанамина (2,6 г, 17,3 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (20 мл) перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (40 мл) и сушили с получением 3-бром-7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-2(1*H*)-она (850 мг, 2,2 ммоль, 40%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 373,6 $[M+H]^+$

[0852] **Стадия 5.** Смесь 3-бром-7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-

2(1*H*)-она (1,4 г, 3,74 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метил-5-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолана (1,18 г, 4,49 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (305 мг, 0,374 ммоль) и ацетата калия (1,55 г, 11,22 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (5 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/этилацетат = 1/1) с получением 7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридин-2-ола (980 мг, 2,28 ммоль, 61%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 431,1 [M+H]⁺

[0853] **Стадия 6.** Смесь 7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридин-2-ола (260 мг, 0,60 ммоль) и фосфорилтрибромида (0,5 г) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол/дихлорметан = 1/10) с получением 2-бром-*N*-метил-3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридин-7-амин (90 мг, 0,241 ммоль, 40%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 373,0 [M+H]⁺

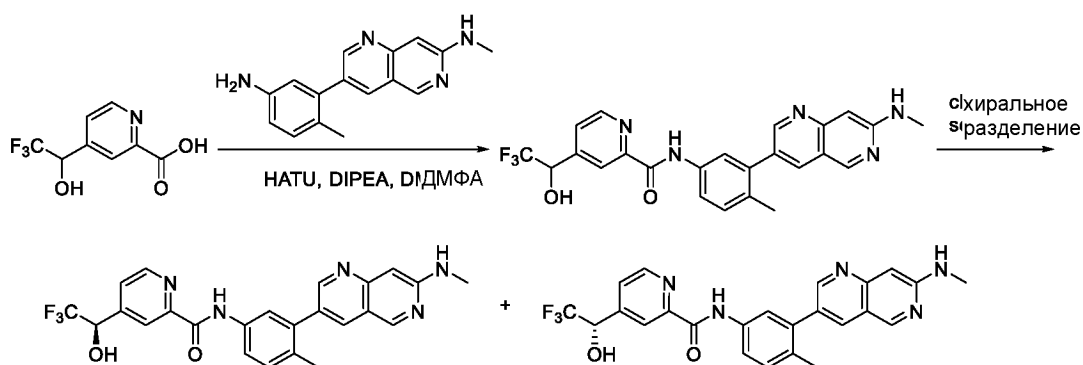
[0854] **Стадия 7.** Смесь 2-бром-*N*-метил-3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридин-7-амин (90 мг, 0,241 ммоль) и цианомеди (64 мг, 0,72 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (1 мл) перемешивали при 120 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол/дихлорметан = 1/10) с получением 3-(2-метил-5-нитрофенил)-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2-карбонитрила (30 мг, 0,094 ммоль, 39%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 320,1 [M+H]⁺

[0855] **Стадия 8.** Смесь 3-(2-метил-5-нитрофенил)-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2-карбонитрила (30 мг, 0,094 ммоль), железа (0,1 г, 1,84 ммоль) и хлорида аммония (48 мг, 0,92 ммоль) в метаноле (6 мл) и воде (6 мл) перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом (30 мл). Фильтрат концентрировали с получением 3-(5-амино-2-метилфенил)-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2-карбонитрила (20 мг, 0,069 ммоль, 74%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 290,1 [M+H]⁺

[0856] **Стадия 9.** Смесь 3-(5-амино-2-метилфенил)-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2-карбонитрила (20 мг, 0,069 ммоль), 2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (14 мг, 0,07

ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-окси́да (80 мг, 0,21 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (27 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Органические фазы концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил, В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(3-(2-циано-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (2,3 мг, 0,005 ммоль, 7%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,89 (d, *J* = 3,6 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 463,0 [M+H]⁺

Пример 77. Синтез (R)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамида и (S)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамида (Соединения 80 и 81)

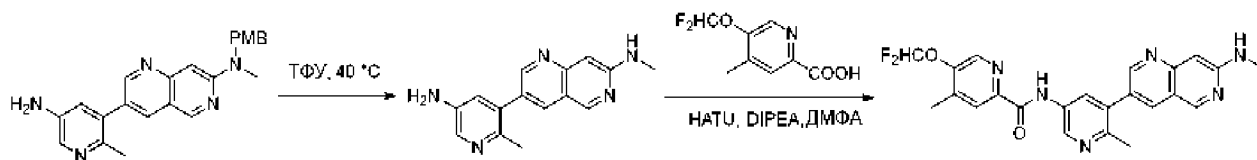


[0857] **Стадия 1.** Раствор 4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколиновой кислоты (50 мг, 0,23 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (35,8 мг, 0,14 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-окси́да (129 мг, 0,34 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (87,6 мг, 0,68 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамида (52 мг, 0,11 ммоль, 48%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 468,1 [M+H]⁺

[0858] **Стадия 2.** Энантиомеры *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамид (52 мг, 0,11 ммоль) разделяли с помощью хиральной СФХ (Инструмент: SFC-150 (вода); Колонка: OJ 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% аммиака в метаноле) = 70/30; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера, произвольно обозначенного как (*R*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамид (15,6 мг, 0,033 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,81 (dd, *J* = 11,6, 3,6 Гц, 2H), 8,32-8,21 (m, 2H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,61-5,45 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 468,1 [M+H]⁺

и второго элюированного энантиомера, произвольно обозначенного как (*S*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамид (13,2 мг, 0,028 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,81 (dd, *J* = 11,8, 3,7 Гц, 2H), 8,36-8,21 (m, 2H), 7,97-7,85 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,58-5,41 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 468,1 [M+H]⁺

Пример 78. Синтез 5-(дифторметокси)-4-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 82)

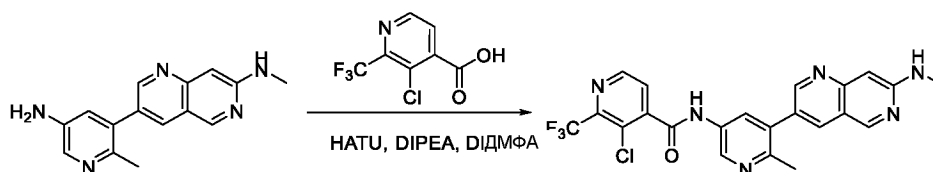


[0859] **Стадия 1.** Смесь 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (6,17 г, 16,0 ммоль, неочищенный) и трифторуксусной кислоты (40 мл) перемешивали при 40 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток доводили до pH=3-4 аммиаком (7 н. в метаноле). Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол/дихлорметан = 0-10%) с получением 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (3,1 г, 11,7 ммоль, 73%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 266,1 [M+H]⁺

[0860] **Стадия 2.** Раствор 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (30 мг, 0,11 ммоль), 5-(дифторметокси)-4-метилпиколиновой кислоты (31 мг, 0,15 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (114 мг, 0,3 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (58,0 мг, 0,45

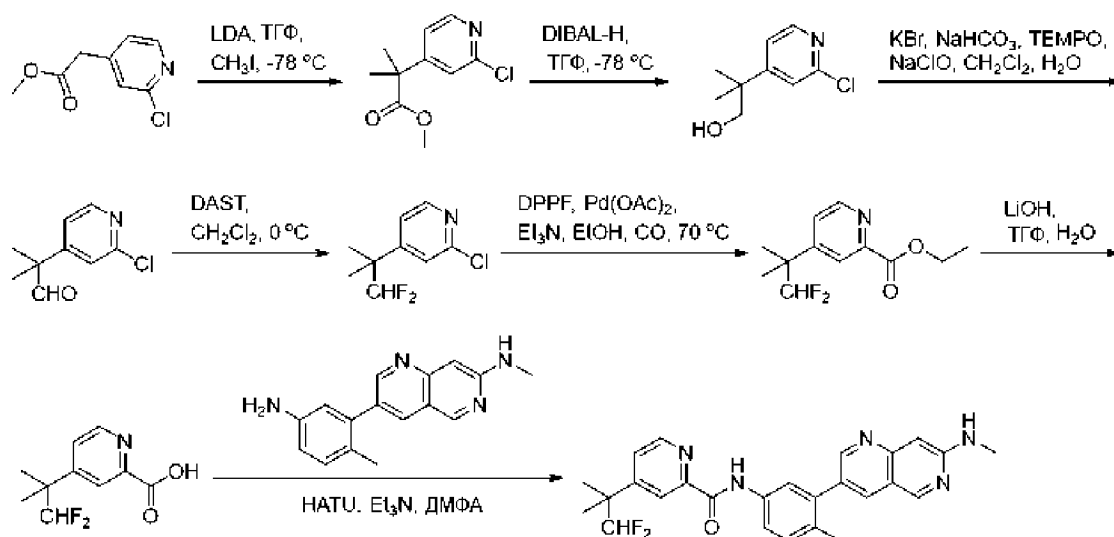
ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбонат аммония), В: ацетонитрил, В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5-(дифторметокси)-4-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (11,4 мг, 0,025 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,03 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 73,1$ Гц, 1H), 6,96 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (t, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 451,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 79. Синтез 3-хлор-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (Соединение 83)



[0861] Раствор 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (25 мг, 0,11 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (31 мг, 0,11 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (70 мг, 0,16 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,2 мл) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 3-хлор-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (19 мг, 0,040 ммоль, 40%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (dd, $J = 6,7, 3,5$ Гц, 2H), 8,74 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,09 (dd, $J = 7,7, 3,6$ Гц, 2H), 6,97 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,54-2,42 (m, 3H). МС (ИЭР) m/z 473,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 80. Синтез 4-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 84)



[0862] **Стадия 1.** В раствор метил-2-(2-хлорпиридин-4-ил)ацетата (1,5 г, 8,1 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли диизопропиламид лития (1,7 г, 16,2 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, а затем добавляли йодметан (11,4 г, 81 ммоль), и смесь перемешивали при -78°C в течение 16 часов. Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры, и реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением метил-2-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилпропаноата (1,2 г, 5,6 ммоль, 70%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 213,9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

[0863] **Стадия 2.** Раствор метил-2-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилпропаноата (1,2 г, 5,6 ммоль) и гидроксида диизобутилалюминия (1,6 г, 11,2 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при -78°C в течение 16 часов. Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры, и реакционную смесь концентрировали. Очищали неочищенный остаток с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением 2-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола (600 мг, 3,24 ммоль, 58%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 185,9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

[0864] **Стадия 3.** Раствор 2-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола (600 мг, 3,24 ммоль), бромида калия (77 мг, 0,65 ммоль), бикарбоната натрия (55 мг, 0,65 ммоль), 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси (51 мг, 0,33 ммоль) и гипохлорита натрия (360 мг, 0,98 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилпропанола (249 мг, 1,36 ммоль, 42%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 183,9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

[0865] **Стадия 4.** В раствор 2-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилпропаналя (249 мг, 1,36 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (1,1 г, 6,8 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-4-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридина (210 мг, 1,02 ммоль, 75%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 206,1 $[M+H]^+$

[0866] **Стадия 5.** Раствор 2-хлор-4-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридина (210 мг, 1,02 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (113 мг, 0,2 ммоль), ацетата палладия (23 мг, 0,1 ммоль) и триэтиламина (0,5 мл) в этаноле (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Очищали неочищенный остаток с помощью флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол = 1/1) с получением этил-4-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)пиколината (219 мг, 0,90 ммоль, 88,4%) в виде бесцветного твердого вещества.

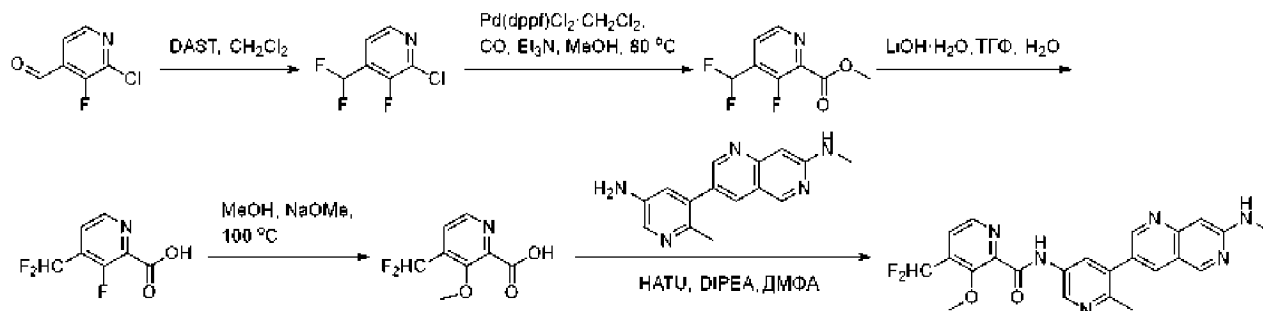
[0867] МС (ИЭР) m/z 243,9 $[M+H]^+$

[0868] **Стадия 6.** Раствор этил-4-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)пиколината (219 мг, 0,90 ммоль) и гидроксида лития (65 мг, 2,7 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH = 4 и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)пиколиновой кислоты (173 мг, 0,80 ммоль, 89%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 216,1 $[M+H]^+$

[0869] **Стадия 7.** Раствор 4-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,14 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (37 мг, 0,14 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (160 мг, 0,42 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил, В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (9,6 мг, 0,02 ммоль, 15%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,23 (dd, *J* = 14,7, 1,6 Гц,

2H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,76 (dd, $J = 5,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,91 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,30 (t, $J = 56,0$ Гц, 1H), 2,88 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).
 MS (ИЭР) m/z 461,7 $[M+H]^+$

Пример 81. Синтез 4-(дифторметил)-3-метокси-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 85)



[0870] **Стадия 1.** Трифторид диэтиламиносеры (4276 мг, 50,3 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-3-фторизоникотинальдегида (2000 мг, 12,6 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 2 часов в атмосфере азота добавляли воду (30 мл). Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (60 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 2-хлор-4-(дифторметил)-3-фторпиридина (2000 мг, 11,1 ммоль, 88%) в виде белого масла. MS (ИЭР) m/z 182 $[M+H]^+$

[0871] **Стадия 2.** Добавляли комплекс дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II)дихлорметана (804,1 мг, 1,1 ммоль) в раствор 2-хлор-4-(дифторметил)-3-фторпиридина (2000 мг, 11,1 ммоль) и триэтиламина (3363 мг, 33,3 ммоль) в метаноле (20 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение 20 часов в атмосфере монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1, затем 1/1) с получением метил-4-(дифторметил)-3-фторпиколината (1200 мг, 5,9 ммоль, 53%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 206,1 $[M+H]^+$

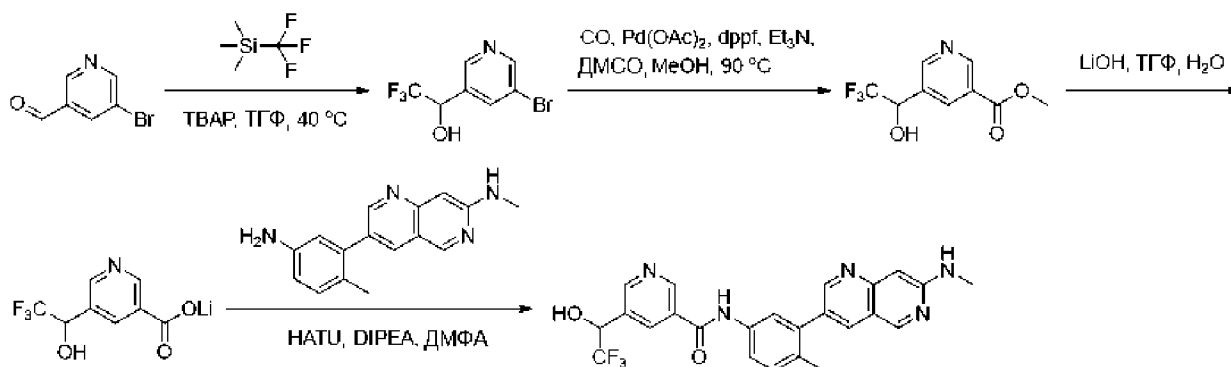
[0872] **Стадия 3.** Моногидрат гидроксида лития (283 мг, 11,8 ммоль) добавляли к раствору метил-4-(дифторметил)-3-фторпиколината (1200 мг, 5,9 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (5 мл) при 25 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили 1 М соляной кислотой

до тех пор, пока значение рН не довели до 3-4. Смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1, затем 1/1) с получением 4-(дифторметил)-3-фторпиколиновой кислоты (1100 мг, 5,8 ммоль, 97,6%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 192,1 $[M+H]^+$

[0873] **Стадия 4.** К раствору метоксида натрия (33 мг, 0,63 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 4-(дифторметил)-3-фторпиколиновую кислоту (40 мг, 0,21 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 48 часов. Реакционную смесь гасили 2 н. соляной кислотой до тех пор, пока значение рН не довели до 3-4. Реакцию разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 4-(дифторметил)-3-метоксипиколиновой кислоты (24 мг, 0,12 ммоль, 57%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 204,1 $[M+H]^+$

[0874] **Стадия 5.** Добавляли 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (28 мг, 0,11 ммоль) в раствор 4-(дифторметил)-3-метоксипиколиновой кислоты (24 мг, 0,11 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (43 мг, 0,33 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (57 мг, 0,15 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов реакционную смесь концентрировали и остаток с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 4-(дифторметил)-3-метокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (15 мг, 0,034 ммоль, 33%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (dd, *J* = 6,5, 2,4 Гц, 2H), 8,61 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,96 (q, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,87 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,49 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 451,2 $[M+H]^+$

Пример 82. Синтез *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида (Соединение 86)



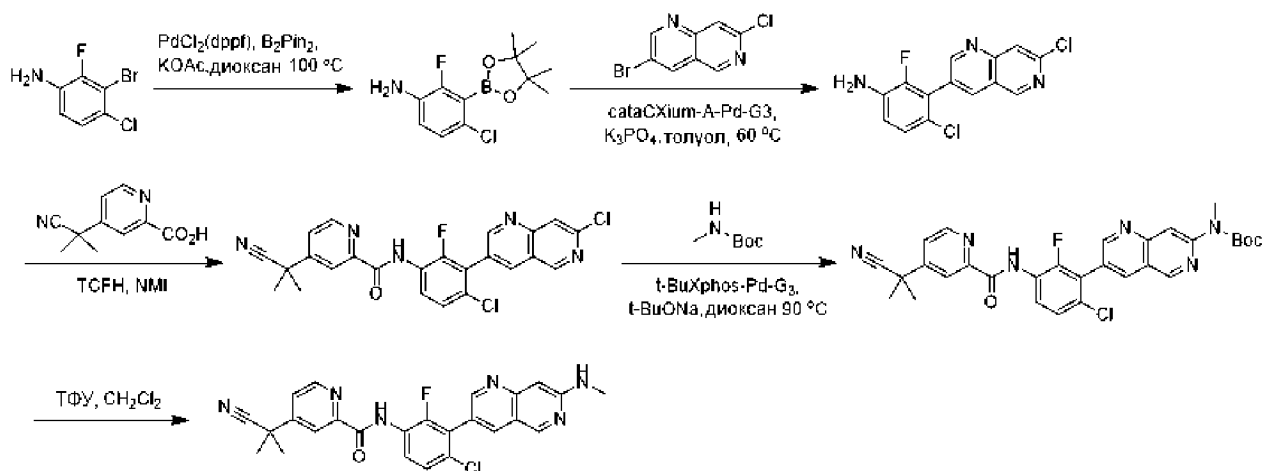
[0875] **Стадия 1.** В раствор 5-бромникотинальдегида (1,0 г, 5,38 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли триметил(трифторметил)силан (919 мг, 6,46 ммоль) и перхлорат тетрабутиламмония (550 мг, 1,61 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 16 часов при 40 °С. После охлаждения до комнатной температуры в реакционный раствор медленно добавляли 2 н. раствор хлороводорода (20 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 30/100) с получением 1-(5-бромпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанола (790 мг, 3,09 ммоль, 57%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 256,0 $[M+H]^+$

[0876] **Стадия 2.** Смесь 1-(5-бромпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанола (790 мг, 3,1 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (687 мг, 1,24 ммоль), ацетата палладия (II) (139 мг, 0,62 ммоль) и триэтиламина (1,25 г, 12,4 ммоль) в диметилсульфоксиде (12 мл) и метаноле (8 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат в петролейном эфире от 10% до 40%) с получением метил-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотината (560 мг, 2,38 ммоль, 77%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 235,8 $[M+H]^+$

[0877] **Стадия 3.** В раствор метил-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотината (28 мг, 0,12 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (25 мг, 7,8 ммоль) в воде (0,5 мл) при 25 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 2 часов смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотината лития (27 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0878] **Стадия 4.** Раствор 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (26 мг, 0,1 ммоль), 5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотината лития (27 мг, 0,12 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (57 мг, 0,15 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (52 мг, 0,4 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида (15,8 мг, 0,034 ммоль, 34%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 9,17 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,91 (q, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,53-5,41 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,29 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 468,1 [M+H]⁺

Пример 83. Синтез *N*-(4-хлор-2-фтор-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (Соединение 87)



[0879] **Стадия 1.** В раствор 3-бром-4-хлор-2-фторанилина (4 г, 17,82 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (13,58 г, 53,46 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли ацетат калия (7,00 г, 71,28 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (3,91 г, 5,35 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 40 часов в атмосфере азота. После завершения смесь концентрировали, в результате чего получали остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1) с получением 4-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (4,8 г,

17,68 ммоль, 99%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 272,1 $[M+H]^+$

[0880] **Стадия 2.** К раствору 4-хлор-2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (2,70 г, 9,94 ммоль) и 3-бром-7-хлор-1,6-нафтиридина (1,1 г, 4,52 ммоль) в толуоле (45 мл) добавляли метансульфонат [(ди(1-адамантил)-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (329 мг, 0,451 ммоль) и фосфат калия (1,5 М, 9,04 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 14 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Органические слои концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1) с получением 4-хлор-3-(7-хлор-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторанилина (0,4 г, 1,30 ммоль, 29%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 308,0 $[M+H]^+$

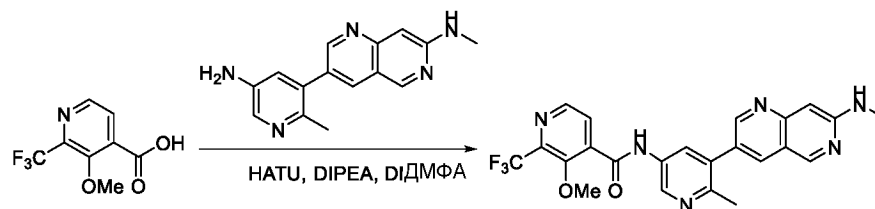
[0881] **Стадия 3.** К раствору 4-хлор-3-(7-хлор-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторанилина (350 мг, 1,14 ммоль) и 4-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоновой кислоты (432 мг, 2,27 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 1-метилимидазол (NMI, 373 мг, 4,54 ммоль) и гексафторфосфат хлор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния (ТСФН, 637 мг, 2,27 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. После завершения раствор концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1) с получением *N*-(4-хлор-3-(7-хлор-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (0,5 г, 1,04 ммоль, 92%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,63 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,84 – 8,80 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,23 – 8,20 (m, 2H), 7,89 – 7,88 (m, 1H), 7,67 – 7,66 (m, 1H), 1,77 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 480,1 $[M+H]^+$

[0882] **Стадия 4.** К раствору *N*-(4-хлор-3-(7-хлор-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (40 мг, 0,083 ммоль) и *трет*-бутил-*N*-метилкарбамата (16,39 мг, 0,125 ммоль) в диоксане (0,4 мл) добавляли метансульфонат [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (t-BuXphos-Pd-G3, 6,62 мг, 0,008 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (2 М, 125 мкл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере азота в течение 16 часов. После завершения концентрировали раствор и очищали остаток с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением *трет*-бутил(3-(6-хлор-3-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамидо)-2-фторфенил)-1,6-нафтиридин-7-ил)(метил)карбамата (12 мг, 0,021 ммоль, 25%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 575,1 $[M+H]^+$

[0883] **Стадия 5.** Раствор *трет*-бутил(3-(6-хлор-3-(4-(2-цианопропан-2-

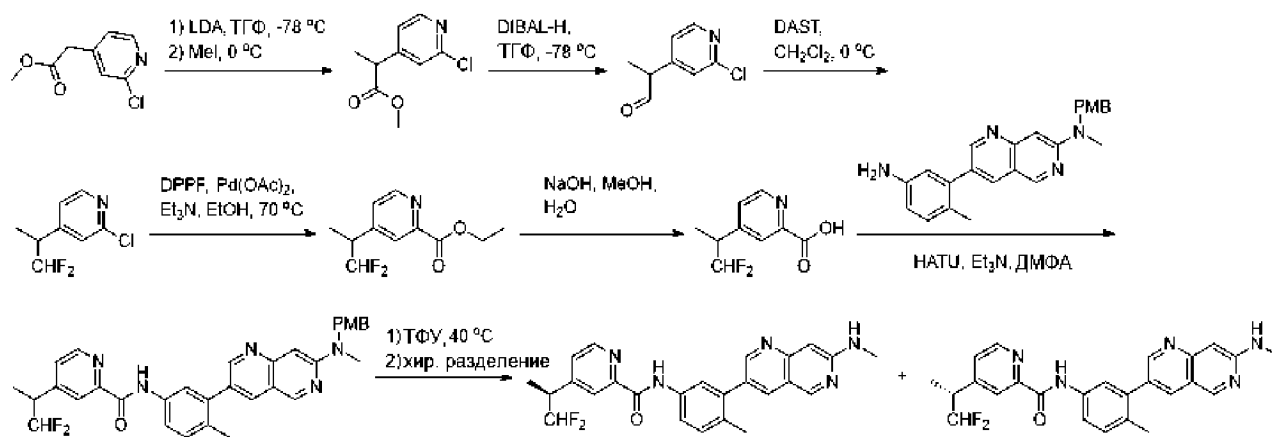
ил)пиколинамидо)-2-фторфенил)-1,6-нафтиридин-7-ил)(метил)карбамата (10 мг, 0,017 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (154 мг, 1,35 ммоль, 0,1 мл) перемешивали при 25 °С в течение 15 минут. После завершения раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: вода (бикарбонат аммония), В: ацетонитрил; В%: 48%—78%, 10 мин.) с получением *N*-(4-хлор-2-фтор-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (7 мг, 13,51 мкмоль, 78%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,46 – 8,42 (m, 2H), 8,37 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,84 - 7,82 (m, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,83 (s, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 474,9 [M+H]⁺

Пример 84. Синтез 3-метокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (Соединение 88)



[0884] Смесь 3-метокси-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (96 мг, 0,43 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (79,8 мг, 0,3 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (245,1 мг, 0,65 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (166,4 мг, 1,29 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 3-метокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (14,3 мг, 0,031 ммоль, 7%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,30 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,1 Гц, 2H), 8,67 (d, *J* = 4,3 Гц, 2H), 8,31 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,05 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H), 2,58 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 469,0 [M+H]⁺

Пример 85. Синтез (*S*)-4-(1,1-дифторпропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида и (*R*)-4-(1,1-дифторпропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединения 89 и 90)



[0885] **Стадия 1.** В раствор метил-2-(2-хлорпиридин-4-ил)ацетата (3,8 г, 20,5 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли диизопропиламид лития (11,3 мл, 22,6 ммоль, 2 М в тетрагидрофуране) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 часа. Йодметан (3,2 г, 22,6 ммоль) добавляли при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, и реакцию смесь перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 часа. После завершения гасили реакцию смесь водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением метил-2-(2-хлорпиридин-4-ил)пропаноата (3,8 г, 19,1 ммоль, 93%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 200,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0886] **Стадия 2.** К раствору метил-2-(2-хлорпиридин-4-ил)пропаноата (2,8 г, 14,1 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (15,5 мл, 15,5 ммоль, 1 М в циклогексане) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили декагидратом сульфата натрия (5 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали, промывали этилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением 2-(2-хлорпиридин-4-ил)пропанола (500 мг, 2,96 ммоль, 21%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 169,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0887] **Стадия 3.** В раствор 2-(2-хлорпиридин-4-ил)пропанола (500 мг, 2,96 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (DAST, 1,19 г, 7,4 ммоль) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 2-хлор-4-(1,1-дифторпропан-2-ил)пиридина (230 мг, 1,2 ммоль, 41%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 192,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0888] **Стадия 4.** Раствор 2-хлор-4-(1,1-дифторпропан-2-ил)пиридина (230 мг, 1,2 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (133 мг, 0,24 ммоль), ацетата палладия (II) (27 мг, 0,12

ммоль) и триэтиламина (365 мг, 3,61 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 18 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением этил-4-(1,1-дифторпропан-2-ил)пиколината (170 мг, 0,74 ммоль, 62%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 230,1 [M+H]⁺

[0889] **Стадия 5.** Смесь этил-4-(1,1-дифторпропан-2-ил)пиколината (170 мг, 0,74 ммоль) и гидроксида натрия (89 мг, 2,23 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь доводили до pH = 4 с помощью хлористоводородной кислоты (1 н.) и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 4-(1,1-дифторпропан-2-ил)пиколиновой кислоты (110 мг, 0,55 ммоль, 74%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 202,1 [M+H]⁺

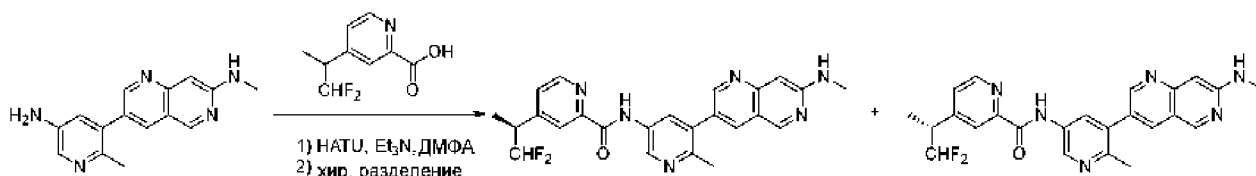
[0890] **Стадия 6.** Смесь 4-(1,1-дифторпропан-2-ил)пиколиновой кислоты (75 мг, 0,37 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (143 мг, 0,37 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (170 мг, 0,45 ммоль) и триэтиламина (113 мг, 1,12 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл), и осадок фильтровали и промывали водой (5 мл). Твердое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 4-(1,1-дифторпропан-2-ил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (110 мг, 0,19 ммоль, 52%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 568,0 [M+H]⁺

[0891] **Стадия 7.** Раствор 4-(1,1-дифторпропан-2-ил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (110 мг, 0,19 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 4-(1,1-дифторпропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (80 мг, 0,18 ммоль, 92%) в виде желтого твердого вещества. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной СФХ (Инструмент: SFC-150 (Thar, Waters); Колонка: OJ 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% аммиака метанола) = 50/50; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 9,8 мин.), который произвольно

обозначали как (*S*)-4-(1,1-дифторпропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамид (23 мг, 0,05 ммоль, 27%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 2H), 7,66 (dd, $J = 5,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,32 (td, $J = 56,0, 4,2$ Гц, 1H), 3,55 (dd, $J = 16,7, 12,6$ Гц, 1H), 2,87 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,36 (dd, $J = 10,6, 7,9$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 448,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

и второго элюированного энантиомера (время удерживания 11,6 мин.), который произвольно обозначали как (*R*)-4-(1,1-дифторпропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамид (14,3 мг, 0,032 ммоль, 16%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97-7,83 (m, 2H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,32 (td, $J = 56,0, 4,2$ Гц, 1H), 3,61-3,47 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 448,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 86. Синтез (*S*)-4-(1,1-дифторпропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида и (*R*)-4-(1,1-дифторпропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединения 91 и 92)

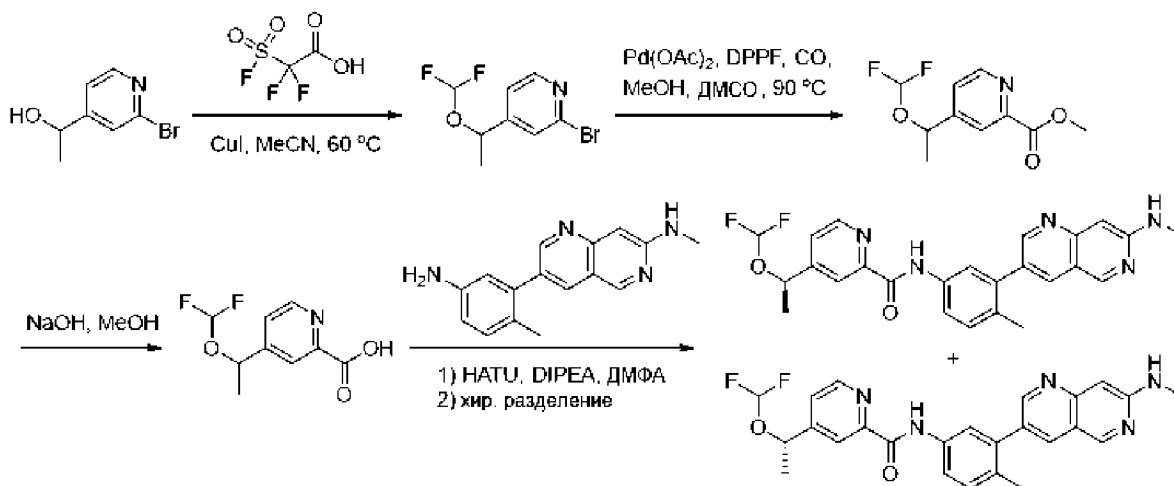


[0892] Смесь 4-(1,1-дифторпропан-2-ил)пиколиновой кислоты (40 мг, 0,2 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (53 мг, 0,2 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (91 мг, 0,24 ммоль) и триэтиламина (40 мг, 0,4 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 4-(1,1-дифторпропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (45 мг, 0,1 ммоль, 50%) в виде желтого твердого вещества. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной СФХ (Инструмент: SFC-150 (вода); Колонка: OJ 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO_2/MeOH (0,2% аммиака метанола) = 50/50; Длина волны обнаружения:

214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 5,1 мин.), который произвольно обозначали как (*S*)-4-(1,1-дифторпропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамид (19 мг, 0,042 ммоль, 21%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,74 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,39 – 8,28 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,46 – 6,18 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,3$ Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 449,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

и второй элюированный энантиомер (время удерживания 6,7 мин.), который произвольно обозначали как (*R*)-4-(1,1-дифторпропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамиду (22,5 мг, 0,05 ммоль, 25%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,74 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,39-8,27 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 5,0, 1,6$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,49-6,14 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,3$ Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 449,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 87. Синтез (*R*)-4-(1-(дифторметокси)этил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида и (*S*)-4-(1-(дифторметокси)этил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединения 93 и 94)



[0893] **Стадия 1.** Раствор 1-(2-бромпиридин-4-ил)этан-1-ола (1,6 г, 7,96 ммоль) и йодида меди (151 мг, 079 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут. Затем добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (2,88 г, 1,92 ммоль). После перемешивания при 60 °С в течение 16 часов в атмосфере азота реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-

хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-бром-4-(1-(дифторметокси)этил)пиридина (0,7 г, 2,79 ммоль, 35%) в виде желтого масла.

МС (ИЭР) m/z 251,9 $[M+H]^+$

[0894] **Стадия 2.** Раствор 2-бром-4-(1-(дифторметокси)этил)пиридина (700 мг, 2,78 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (615 мг, 1,11 ммоль), ацетата палладия (II) (124 мг, 0,56 ммоль) и триэтиламина (280 мг, 8,34 ммоль) в диметилсульфоксиде (6 мл) и метаноле (4 мл) перемешивали при 90 °С в течение 18 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток гасили водой (15 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением метил-4-(1-(дифторметокси)этил)пиколината (0,2 г, 0,87 ммоль, 31%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 223,1 $[M+H]^+$

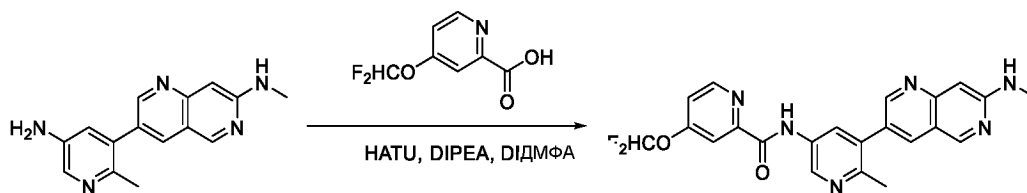
[0895] **Стадия 3.** Смесь метил-4-(1-(дифторметокси)этил)пиколината (200 мг, 0,87 ммоль) и гидроксида натрия (2 н. в воде, 0,87 мл, 1,74 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Водный слой подкисляли до pH = 4 с помощью 6 н. хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы с получением 4-(1-(дифторметокси)этил)пиколиновой кислоты (120 мг, 0,55 ммоль, 64%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 218,1 $[M+H]^+$

[0896] **Стадия 4.** Смесь 4-(1-(дифторметокси)этил)пиколиновой кислоты (55 мг, 0,25 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (66 мг, 0,25 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (104 мг, 0,27 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (64 мг, 0,5 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл). Осадок собирали фильтрованием, промывали водой (5 мл) и сушили с получением 4-(1-(дифторметокси)этил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (100 мг, 0,22 ммоль, 100%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 464,0 $[M+H]^+$ Энантиомеры разделяли с помощью хиральной СФХ (Инструмент: SFC-150 (вода); Колонка: OJ 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% аммиака метанола) = 40/60; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 4,3 мин.), который произвольно обозначали как (*R*)-4-(1-(дифторметокси)этил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамид (22,4 мг, 0,048 ммоль, 22,4%) в виде желтого твердого вещества. ¹H

ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,74 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,67 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,98-6,68 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,50 (q, $J = 6,5$ Гц, 1H), 2,87 (d, $J = 4,5$ Гц, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,53 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 464,2 $[M+H]^+$;

и второго элюированного энантиомера (время удерживания 8,8 мин), который произвольно обозначали как (*S*)-4-(1-(дифторметокси)этил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамиду (39,2 мг, 0,085 ммоль, 39,2%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,74 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,67 (dd, $J = 5,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,98-6,68 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,50 (q, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,87 (d, $J = 4,0$ Гц, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,53 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 464,1 $[M+H]^+$

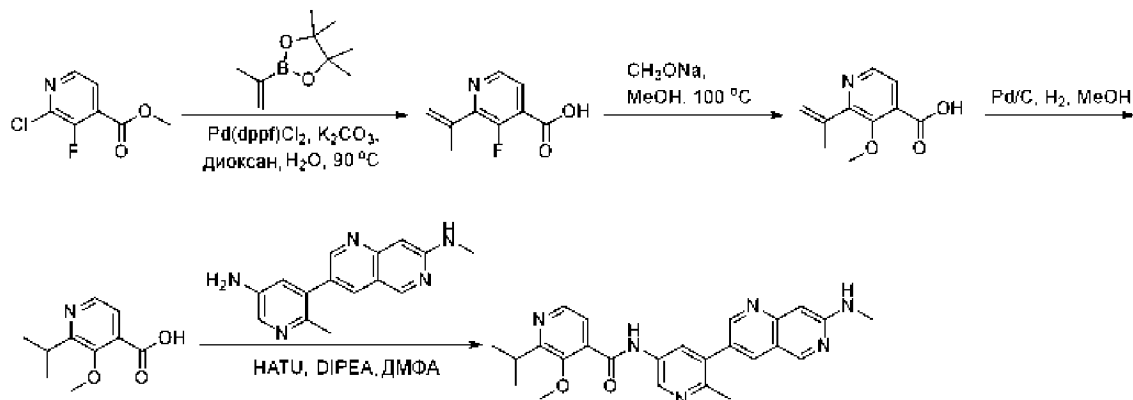
Пример 88. Синтез 4-(дифторметокси)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 95)



[0897] Смесь 4-(дифторметокси)пиколиновой кислоты (74 мг, 0,39 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (72,6 мг, 0,27 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (222,3 мг, 0,59 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (151 мг, 1,17 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (SunFire C18, 4,6 x 50 мм, 3,5 мкм, подвижная фаза: А: вода (0,01% бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 5% до 95% за 1,5 мин.) с получением 4-(дифторметокси)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (17,2 мг, 0,039 ммоль, 10%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10,07 (s, 1H), 8,92 – 8,85 (m, 2H), 8,77 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 6,91 – 6,53 (m, 2H), 3,05 (d, $J = 5,3$ Гц, 3H), 2,58 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 437,1 $[M+H]^+$

Пример 89. Синтез 2-изопропил-3-метокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-

нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 96)



[0898] **Стадия 1.** Смесь метил-2-хлор-3-фторизоникотината (189 мг, 1,0 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (252 мг, 1,5 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (82 мг, 0,1 ммоль) и карбоната калия (276 мг, 2,0 ммоль) в воде (1,5 мл) и 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры органический растворитель удаляли. Остаток промывали этилацетатом (20 мл). Водную фазу подкисляли с помощью 1 н. хлористого водорода до тех пор, пока не образовывался осадок. Смесь фильтровали. Промывали твердое вещество водой (20 мл) и сушили с получением 3-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)изоникотиновой кислоты (100 мг, 0,55 ммоль, 55%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 182,1 $[M+H]^+$

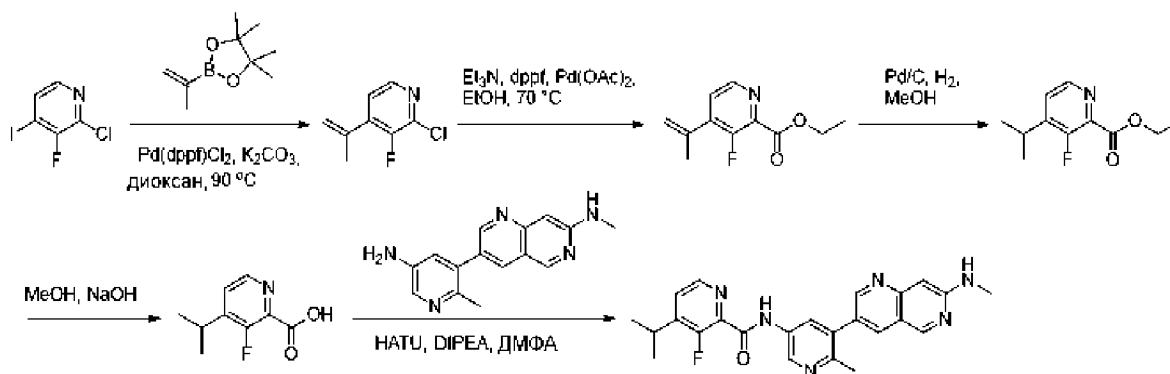
[0899] **Стадия 2.** Раствор 3-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)изоникотиновой кислоты (100 мг, 0,55 ммоль) и метанолата натрия (149 мг, 2,76 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 72 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 3-метокси-2-(проп-1-ен-2-ил)изоникотиновую кислоту (85 мг, 0,44 ммоль, 48%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 194,1 $[M+H]^+$

[0900] **Стадия 3.** Смесь 3-метокси-2-(проп-1-ен-2-ил)изоникотиновой кислоты (85 мг, 0,44 ммоль) и палладия (10% на активированном угле, 8 мг) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере водорода. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 2-изопропил-3-метоксиизоникотиновой кислоты (20 мг, 0,1 ммоль, 23%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 196,1 $[M+H]^+$

[0901] **Стадия 4.** Смесь 2-изопропил-3-метоксиизоникотиновой кислоты (20 мг, 0,1 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (27 мг, 0,1 ммоль), гексафторфосфата (1-[бис(диметиламино)метиле]н)-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (46 мг, 0,12 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (26 мг, 0,2 ммоль)

в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 2-изопропил-3-метокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (34,5 мг, 0,08 ммоль, 78%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,43 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,5 Гц, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 7,0 Гц, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 443,2 [M+H]⁺

Пример 90. Синтез 3-фтор-4-изопропил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 97)



[0902] **Стадия 1.** Раствор 2-хлор-3-фтор-4-йодпиридина (500 мг, 1,95 ммоль), 4,4,5-триметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (300 мг, 1,95 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (139 мг, 0,19 ммоль) и карбоната калия (538 мг, 3,90 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-хлор-3-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (300 мг, 1,75 ммоль, 91) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 172,7 [M+H]⁺

[0903] **Стадия 2.** Смесь 2-хлор-3-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (300 мг, 1,75 ммоль), ацетата палладия(II) (84 мг, 0,17 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (183 мг, 0,34 ммоль) и триэтиламина (353 мг, 3,5 ммоль) в этаноле (6 мл) перемешивали при 70 °С в течение 16 часов под защитой монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл x

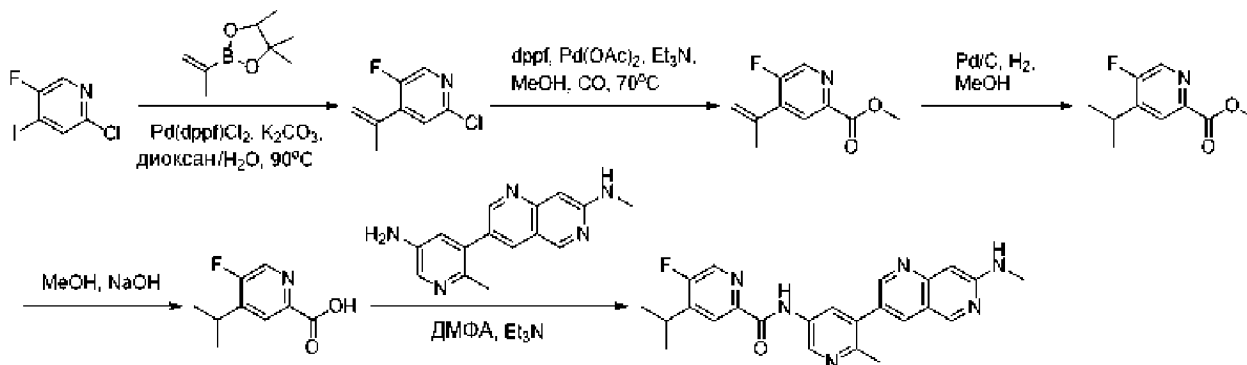
2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с получением этил-3-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиколината (250 мг, 1,19 ммоль, 68) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 210,1 $[M+H]^+$

[0904] **Стадия 3.** Смесь этил-3-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиколината (250 мг, 1,19 ммоль) и палладия (10% на угле, 631 мг, 5,95 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере водорода. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением этил-3-фтор-4-изопропилпиколината (200 мг, 0,95 ммоль, 80%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 211,9 $[M+H]^+$

[0905] **Стадия 4.** Раствор этил-3-фтор-4-изопропилпиколината (100 мг, 0,47 ммоль) и гидроксида натрия (38 мг, 0,95 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (5 мл). рН медленно довели до 3 с помощью добавления 1 н. соляной кислоты и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-фтор-4-изопропилпиколиновой кислоты (80 мг, 0,43 ммоль, 96%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 184,1 $[M+H]^+$

[0906] **Стадия 5.** Раствор 3-фтор-4-изопропилпиколиновой кислоты (30 мг, 0,16 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (43 мг, 0,16 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (91 мг, 0,24 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (62 мг, 0,48 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь промывали солевым раствором и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-фтор-4-изопропил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (16,8 мг, 0,039 ммоль, 24%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,69 (t, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,88 (d, $J = 3,5$ Гц, 3H), 2,49-2,48 (m, 3H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H). МС (ИЭР) m/z 431,1 $[M+H]^+$

Пример 91. Синтез -фтор-4-изопропил-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 98)



[0907] **Стадия 1.** Раствор 2-хлор-5-фтор-4-йодпиридина (500 мг, 1,95 ммоль), 4,4,5-триметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (300 мг, 1,95 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (139 мг, 0,20 ммоль) и карбоната калия (538 мг, 3,90 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. Разбавляли смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением 2-хлор-5-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (298 мг, 1,74 ммоль, 89,4%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 172,1 $[M+H]^+$

[0908] **Стадия 2.** Смесь 2-хлор-5-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (298 мг, 1,74 ммоль), ацетата палладия(II) (84 мг, 0,17 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (185 мг, 0,35 ммоль) и триэтиламина (0,5 мл) в метаноле (6 мл) перемешивали при 70 °С в течение 16 часов под защитой монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением метил-5-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиколината (87 мг, 0,45 ммоль, 25,6%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 195,9 $[M+H]^+$

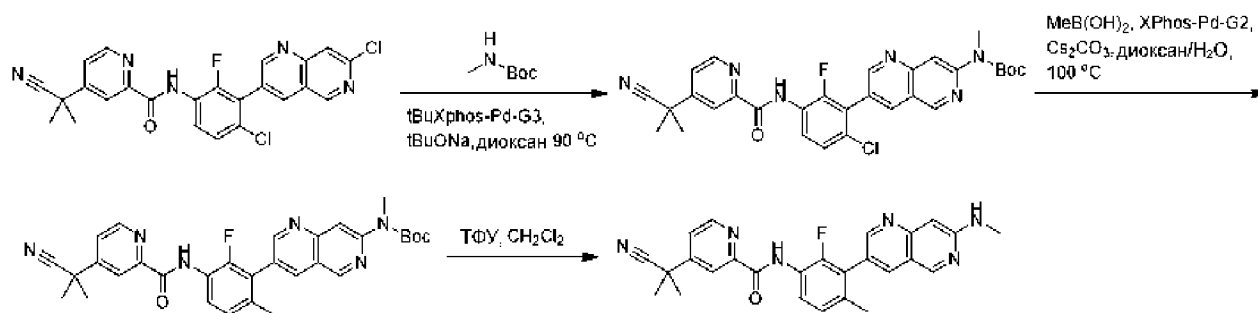
[0909] **Стадия 3.** Смесь метил-5-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиколината (87 мг, 0,45 ммоль) и палладия 10% на углеродном носителе (10 мг) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли реакцию смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением метил-5-фтор-4-изопропилпиколината (75 мг, 0,38 ммоль, 84,6%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 198,1 $[M+H]^+$

[0910] **Стадия 4.** Раствор метил-5-фтор-4-изопропилпиколината (75 мг, 0,38 ммоль) и гидроксида натрия (38 мг, 0,95 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь промывали солевым раствором и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-4-изопропилпиколиновой кислоты (45 мг, 0,25 ммоль, 26%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 184,2 $[M+H]^+$

[0911] **Стадия 5.** Раствор 5-фтор-4-изопропилпиколиновой кислоты (45 мг, 0,25 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (50 мг, 0,19 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (217 мг, 0,57 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5-фтор-4-изопропил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (12,5 мг, 0,03 ммоль, 15,3%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,04 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,88 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H). МС (ИЭР) m/z 431,0 $[M+H]^+$

Пример 92. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 99)



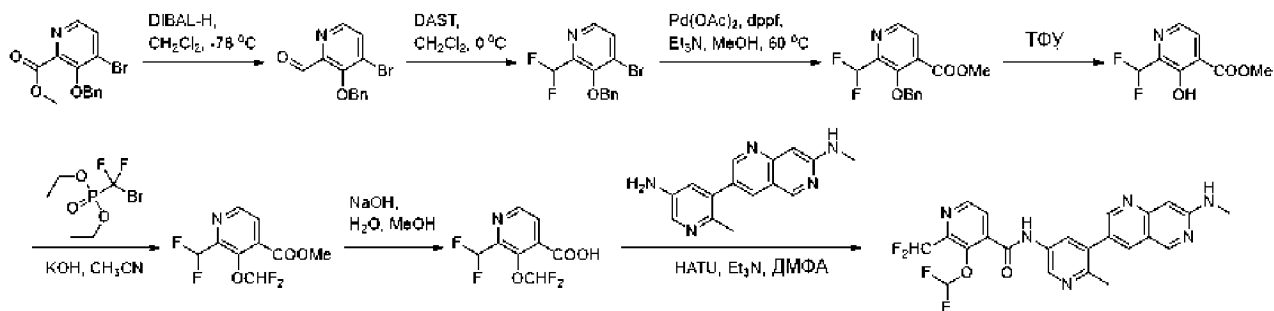
[0912] **Стадия 1.** К раствору *N*-[4-хлор-3-(7-хлор-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил]-4-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (390 мг, 811,96 мкмоль) и *tert*-бутил-*N*-метилкарбамата (213,01 мг, 1,62 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли метансульфонат [(2-

ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (tBuXphos-Pd-G3, 64,50 мг, 81,20 мкмоль) и *трет*-бутоксид натрия (2 М, 1,22 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере азота в течение 16 часов. После завершения концентрировали раствор и очищали остаток с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением *трет*-бутил(3-(6-хлор-3-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамидо)-2-фторфенил)-1,6-нафтиридин-7-ил)(метил)карбамата (30 мг, 52,17 мкмоль, 6,4%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 575,1 [M+H]⁺

[0913] **Стадия 2.** К раствору *трет*-бутил-(3-(6-хлор-3-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамидо)-2-фторфенил)-1,6-нафтиридин-7-ил)(метил)карбамата (30 мг, 52,2 мкмоль) и метилбороновой кислоты (31,23 мг, 522 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos-Pd-G2, 4,10 мг, 5,22 мкмоль) и карбонат калия (21,63 мг, 157 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. После завершения концентрировали раствор и очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением *трет*-бутил-(3-(3-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамидо)-2-фтор-6-метилфенил)-1,6-нафтиридин-7-ил)(метил)карбамата (20 мг, 36,06 мкмоль, 69%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 555,2 [M+H]⁺

[0914] **Стадия 3.** Раствор трет-бутил-(3-(3-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамидо)-2-фтор-6-метилфенил)-1,6-нафтиридин-7-ил)(метил)карбамата (20 мг, 36,06 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,2 мл, 2,70 ммоль) перемешивали при 25 °С в течение 15 минут. После завершения раствор концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 x 25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (муравьиная кислота) - ацетонитрил, В%: 29% - 59%, 10 мин) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-N-(2-фтор-4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (11,32 мг, 24,64 мкмоль, 68%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,96 (s, 1H), 8,76 - 8,74 (m, 2H), 8,42 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 2H), 7,82 - 7,81 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,83 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 455,0 [M+H]⁺

Пример 93. Синтез 3-(диформетокси)-2-(диформетил)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 100)



[0915] **Стадия 1.** В раствор метил-3-(бензилокси)-4-бромпиколината (1,8 г, 5,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (6,2 мл, 6,2 ммоль, 1 М в циклогексане) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили декагидратом сульфата натрия (5 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали, промывали этилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали с получением 3-(бензилокси)-4-бромпиколиналидегида (1,2 г, 4,1 ммоль, 73%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 292,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0916] **Стадия 2.** В раствор 3-(бензилокси)-4-бромпиколиналидегида (1,2 г, 4,12 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (1,66 г, 10,31 ммоль) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением 3-(бензилокси)-4-бром-2-(дифторметил)пиридина (450 мг, 1,44 ммоль, 35%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 314,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0917] **Стадия 3.** Смесь 3-(бензилокси)-4-бром-2-(дифторметил)пиридина (500 мг, 1,6 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (177 мг, 0,32 ммоль), ацетата палладия (II) (36 мг, 0,16 ммоль) и триэтиламина (484 мг, 4,8 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 18 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением метил-3-(бензилокси)-2-(дифторметил)изоникотината (320 мг, 1,09 ммоль, 68%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 294,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

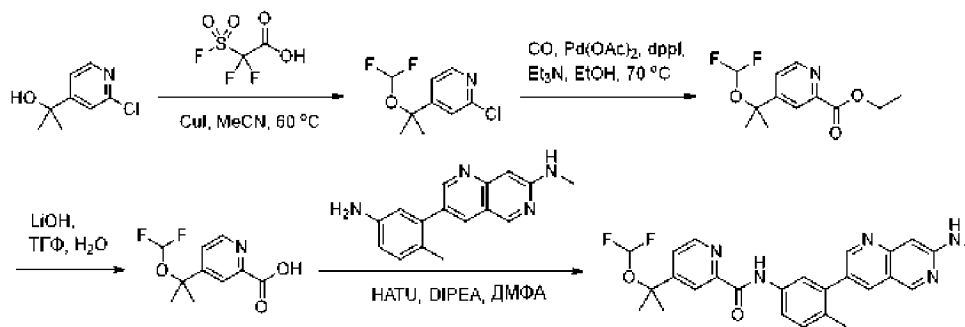
[0918] **Стадия 4.** Раствор метил-3-(бензилокси)-2-(дифторметил)изоникотината (320 мг, 1,09 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением метил-2-(дифторметил)-3-гидроксиизоникотината (180 мг, 0,89 ммоль, 81%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 204,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0919] **Стадия 5.** В раствор метил-2-(дифторметил)-3-гидроксиизоникотината (180 мг, 0,89 ммоль) и гидроксида калия (248 мг, 4,43 ммоль) в ацетонитриле (13 мл) добавляли диэтил-(бромдифторметил)фосфонат (473 мг, 1,77 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, промывали ацетонитрилом (3 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением метил-3-(дифторметокси)-2-(дифторметил)изоникотината (80 мг, 0,32 ммоль, 36%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 254,1 [M+H]⁺

[0920] **Стадия 6.** Смесь метил-3-(дифторметокси)-2-(дифторметил)изоникотината (80 мг, 0,32 ммоль) и гидроксида натрия (0,32 мл, 0,63 ммоль, 2 М в воде) в метаноле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Водную фазу разделяли, и ее рН доводили до 4 с помощью хлористоводородной кислоты (1 н.), затем экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы с получением 3-(дифторметокси)-2-(дифторметил)изоникотиновой кислоты (40 мг, 0,17 ммоль, 52%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 240,0 [M+H]⁺

[0921] **Стадия 7.** Смесь 3-(дифторметокси)-2-(дифторметил)изоникотиновой кислоты (40 мг, 0,17 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (44 мг, 0,17 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (76 мг, 0,2 ммоль) и триэтиламина (34 мг, 0,33 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-(дифторметокси)-2-(дифторметил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (12,2 мг, 0,025 ммоль, 15%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,99 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,88 – 8,80 (м, 2H), 8,75 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,31 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,07 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,37 – 7,00 (м, 2H), 6,96 (к, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 2,87 (д, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,49 (с, 3H). МС (ИЭР) m/z 487,0 [M+H]⁺

Пример 94. Синтез 4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 101)



[0922] **Стадия 1.** Раствор 2-(2-хлорпиридин-4-ил)пропан-2-ола (500 мг, 2,91 ммоль) и йодида меди(I) (110 мг, 0,58 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут и добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (1,81 г, 10,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 0,5 ч в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор гасили ледяной водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-хлор-4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)пиридина (185 мг, 0,83 ммоль, 29%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 172,1 $[M+H]^+$

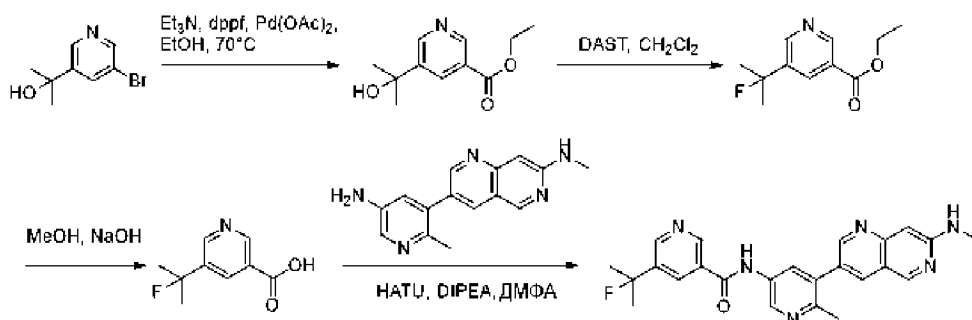
[0923] **Стадия 2.** Смесь 2-хлор-4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)пиридина (185 мг, 0,83 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (184 мг, 0,332 ммоль), ацетата палладия (II) (37 мг, 0,166 ммоль) и триэтиламина (336 мг, 3,32 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 100/90) с получением этил-4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)пиколината (135 мг, 0,87 ммоль, 52%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 260,1 $[M+H]^+$

[0924] **Стадия 3.** В раствор этил-4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)пиколината (150 мг, 0,58 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (122 мг, 2,9 ммоль) и воду (1,5 мл) при 25 °С. После перемешивания при 25 °С в течение 2 часов растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл), доводили до pH 2 путем медленного добавления 1 н. хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)пиколиновой кислоты (90 мг, 0,39 ммоль, 67%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 232,1 $[M+H]^+$

[0925] **Стадия 4.** Раствор 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (32

мг, 0,12 ммоль), 4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)пиколиновой кислоты (33 мг, 0,14 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (68 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (62 мг, 0,48 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (18,9 мг, 0,04 ммоль, 33%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,73 (dd, *J* = 5,2, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,03-6,59 (m, 3H), 2,87 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,31 (d, *J* = 12,9 Гц, 3H), 1,70 (s, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 478,1 [M+H]⁺

Пример 95. Синтез 5-(2-фторпропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)никотинамида (Соединение 102)



[0926] **Стадия 1.** Смесь 2-(5-бромпиридин-3-ил)пропан-2-ола (300 мг, 1,39 ммоль), ацетата палладия(II) (32 мг, 0,14 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (155 мг, 0,28 ммоль) и триэтиламина (421 мг, 4,17 ммоль) в этаноле (6 мл) перемешивали при 70 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с получением этил-5-(2-гидроксипропан-2-ил)никотината (250 мг, 1,19 ммоль, 86,6%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 210,1 [M+H]⁺

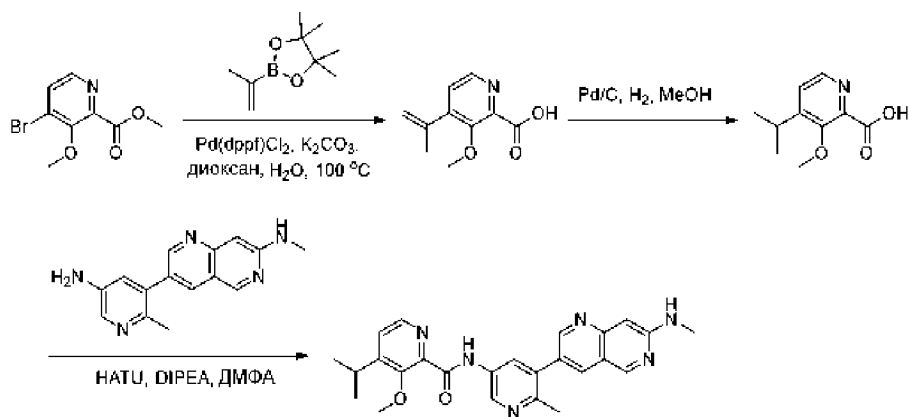
[0927] **Стадия 2.** Смесь этил-5-(2-гидроксипропан-2-ил)никотината (250 мг, 1,19 ммоль) и трифторида диэтиламиносеры (958 мг, 5,95 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали

при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением этил-5-(2-фторпропан-2-ил)никотината (200 мг, 0,95 ммоль, 80%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 212,2 $[M+H]^+$

[0928] **Стадия 3.** Раствор этил-5-(2-фторпропан-2-ил)никотината (200 мг, 0,95 ммоль) и гидроксида натрия (38 мг, 0,95 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (5 мл). Смесь доводили до $pH = 3$ путем медленного добавления 1 н. хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(2-фторпропан-2-ил)никотиновой кислоты (80 мг, 0,43 ммоль, 96%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 184,2 $[M+H]^+$

[0929] **Стадия 4.** Раствор 5-(2-фторпропан-2-ил)никотиновой кислоты (30 мг, 0,16 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (43 мг, 0,16 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (91 мг, 0,24 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (62 мг, 0,48 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили солевым раствором (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(2-фторпропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)никотиномаида (27,5 мг, 0,064 ммоль, 40%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 9,10 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (dd, $J = 14,8, 2,3$ Гц, 3H), 8,34 (dd, $J = 15,7, 2,0$ Гц, 2H), 8,16 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,74 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 431,1 $[M+H]^+$

Пример 96. Синтез 4-изопропил-3-метокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 103)



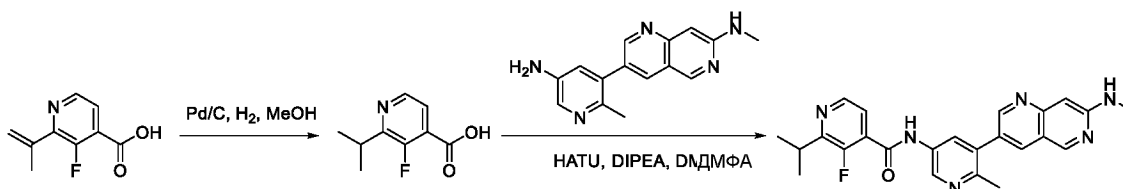
[0930] **Стадия 1.** Раствор метил-4-бром-3-метоксипиколината (500 мг, 2,0 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (146,2 мг, 0,2 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (403,2 мг, 2,4 ммоль) и карбоната калия (552 мг, 4,0 ммоль) в воде (2 мл) и 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь доводили до $\text{pH} = 3$ путем медленного добавления 1 н. хлористоводородной кислоты. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/5) с получением 3-метокси-4-(проп-1-ен-2-ил)пиколиновой кислоты (370 мг, неочищенная) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 194,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0931] **Стадия 2.** Смесь 3-метокси-4-(проп-1-ен-2-ил)пиколиновой кислоты (270 мг, неочищенная) и палладия (10% на углеводе, 300 мг) в метаноле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением 4-изопропил-3-метоксипиколиновой кислоты (46 мг, 0,24 ммоль) в виде желтого масла. Неочищенное вещество использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 196,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0932] **Стадия 3.** Раствор 4-изопропил-3-метоксипиколиновой кислоты (23 мг, 0,12 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (26 мг, 0,1 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (91 мг, 0,24 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (46,4 мг, 0,36 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученный реакционный раствор разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 4-изопропил-3-метокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (21,5 мг, 0,049 ммоль) в виде желтого

твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,87-3,73 (m, 3H), 3,11-2,96 (m, 1H), 2,87 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 14,4$ Гц, 6H). МС (ИЭР) m/z 443,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 97. Синтез 3-фтор-2-изопропил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 104)

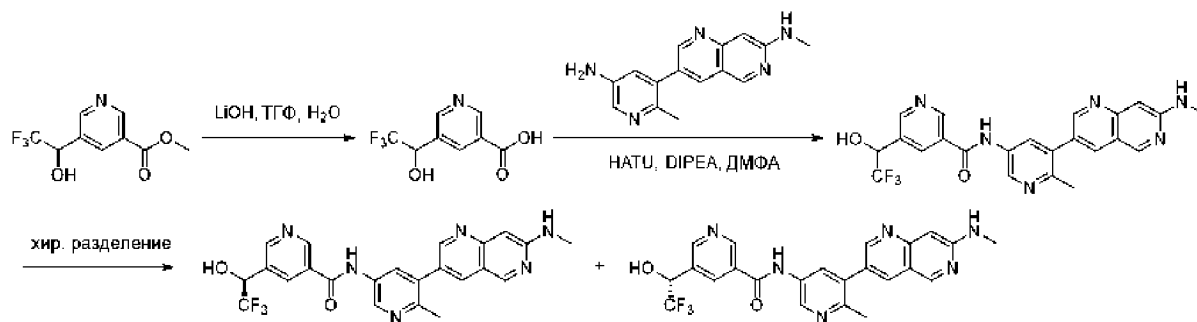


[0933] **Стадия 1.** Смесь 3-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)изоникотиновой кислоты (50 мг, 0,28 ммоль) и палладия (10% на активированном угле, 5 мг) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 3-фтор-2-изопропилизоникотиновой кислоты (9 мг, 0,05 ммоль, 18%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 184,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0934] **Стадия 2.** Смесь 3-фтор-2-изопропилизоникотиновой кислоты (9 мг, 0,05 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (13 мг, 0,05 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (22 мг, 0,06 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (13 мг, 0,1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 3-фтор-2-изопропил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (9 мг, 0,02 ммоль, 41%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,93 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,79 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,55 (t, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,97 (q, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 2,88 (d, $J = 4,5$ Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H). МС (ИЭР) m/z 431,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 98. Синтез (*S*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида и (*R*)-*N*-(6-метил-5-(7-

(метиламино) -1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида (Соединения 105 и 111)



[0935] **Стадия 1.** В раствор метил-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотината (532 мг, 2,26 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (190 мг, 4,52 ммоль) и воду (2 мл). После перемешивания при 25 °С в течение 2 часов растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и доводили до pH 3 путем медленного добавления 1 н. хлористоводородной кислоты. Полученный белый осадок собирали путем фильтрации, промывали водой (5 мл) и высушивали с получением 5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотиновой кислоты (420 мг, 3,56 ммоль, 91%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 222,1 [M+H]⁺

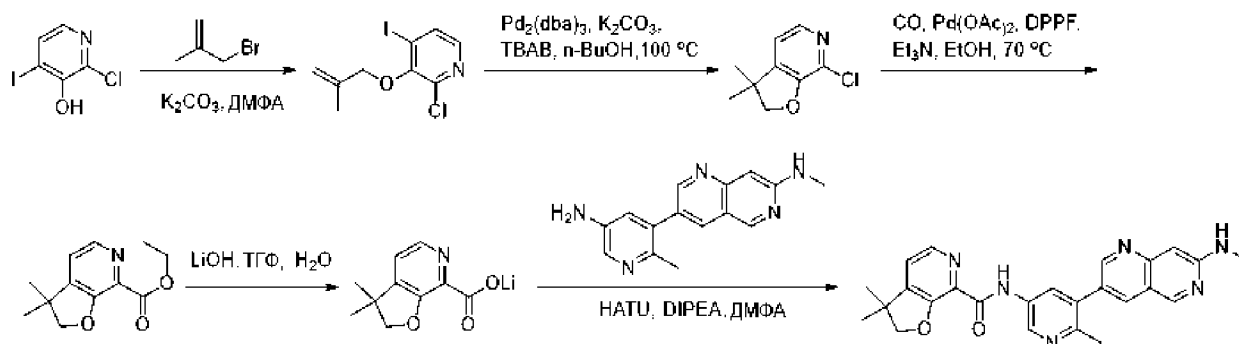
[0936] **Стадия 2.** Раствор 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (69 мг, 0,26 ммоль), 5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотиновой кислоты (86 мг, 0,39 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (198 мг, 0,52 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (134 мг, 1,04 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида (40 мг, 0,085 ммоль, 33%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 469,1 [M+H]⁺

[0937] **Стадия 3.** Энантиомеры *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида (40 мг, 0,085 ммоль) разделяли хиральной СФХ (Инструмент: SFC-150 (Waters); Колонка: AS 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% аммиака в метаноле) = 70/30; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 3.3 мин.), которую произвольно обозначивали как (*S*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамид (8,4 мг, 0,018 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ¹H

ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,92-8,84 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6,97 (q, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,53-5,43 (m, 1H), 2,88 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,50 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 469,0 $[M+H]^+$

и второго элюированного энантиомера (время удерживания 3,6 мин.), который произвольно обозначали как (*R*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамид (5,3 мг, 0,011 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,91-8,85 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,97 (q, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,53-5,43 (m, 1H), 2,87 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,51 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 469,0 $[M+H]^+$

Пример 99. Синтез 3,3-диметил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дигидрофтор[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид (Соединение 106)



[0938] **Стадия 1.** Смесь 2-хлор-4-йодпиридин-3-ола (1,02 г, 4,0 ммоль), 3-бром-2-метилпроп-1-ена (648 мг, 4,8 ммоль) и карбоната калия (1,66 г, 12 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Разбавляли смесь этилацетатом (100 мл) и промывали водой (100 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (40 мл x 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 18/100) с получением 2-хлор-4-йод-3-(2-метилаллилокси)пиридина (1,1 г, 3,55 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 310,0 $[M+H]^+$

[0939] **Стадия 2.** Смесь 2-хлор-4-йод-3-(2-метилаллилокси)пиридина (500 мг, 1,62 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (148 мг, 0,162 ммоль), карбоната калия (647 мг, 4,68 ммоль) и бромида тетрабутиламмония (52 мг, 0,162 ммоль) в *n*-бутаноле (10 мл) нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические

фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 18/100) с получением 7-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидрофтор[2,3-с]пиридина (120 мг, 0,65 ммоль, 40%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 184,2 $[M+H]^+$

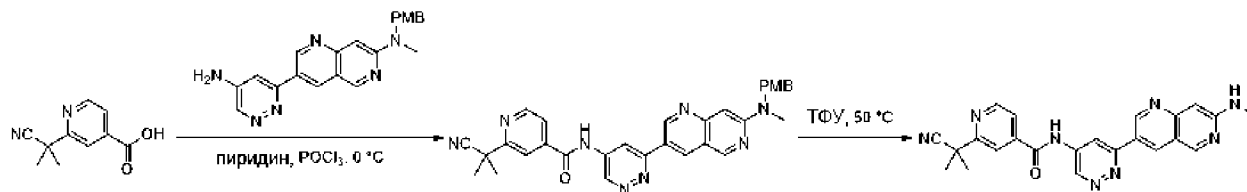
[0940] **Стадия 3.** Смесь 7-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидрофтор[2,3-с]пиридина (120 мг, 0,65 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (144 мг, 0,26 ммоль), ацетата палладия (II) (29 мг, 0,13 ммоль) и триэтиламина (263 мг, 2,6 ммоль) в этаноле (20 мл) перемешивали при 70 °С в течение 48 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 100/95) с получением этил-3,3-диметил-2,3-дигидрофтор[2,3-с]пиридин-7-карбоксилата (90 мг, 0,41 ммоль, 63%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 222,1 $[M+H]^+$

[0941] **Стадия 4.** В раствор этил-3,3-диметил-2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-7-карбоксилата (40 мг, 0,18 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (38 мг, 0,9 ммоль) и воду (1 мл). После перемешивания при 25 °С в течение 2 часов смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 3,3-диметил-2,3-дигидрофтор[2,3-с]пиридин-7-карбоксилата лития (36 мг) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 194,2 $[M+H]^+$

[0942] **Стадия 5.** Раствор 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (40 мг, 0,15 ммоль), 3,3-диметил-2,3-дигидрофтор[2,3-с]пиридин-7-карбоксилата лития (36 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (87 мг, 0,23 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (77 мг, 0,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 3,3-диметил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-7-карбоксамида (12,7 мг, 0,028 ммоль, 19%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,87 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,37-8,19 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,88 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,35 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 441,1 $[M+H]^+$

Пример 100. Синтез 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-

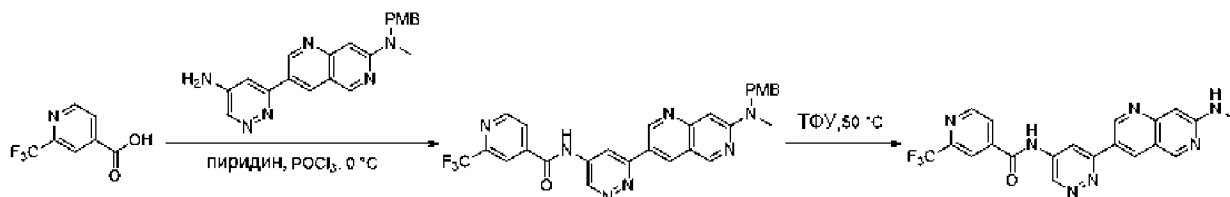
ил)пиридазин-4-ил)изоникотинамида (Соединение 107)



[0943] **Стадия 1.** К раствору 3-(5-аминопиридазин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (90 мг, 0,24 ммоль) и 2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (45 мг, 0,24 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли фосфорилтрихлорид (3 капли) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-ил)изоникотинамида (100 мг, 0,18 ммоль, 76%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 545,2 $[M+H]^+$

[0944] **Стадия 2.** Раствор 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-ил)изоникотинамида (100 мг, 0,18 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-ил)изоникотинамида (29,2 мг, 0,068 ммоль, 38%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,27 (s, 1H), 9,51 (m, $J = 2,5$ Гц, 2H), 9,13 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 8,68 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,89 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H), 1,80 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 425,1 $[M+H]^+$

Пример 101. Синтез *N*-(6-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (Соединение 108)

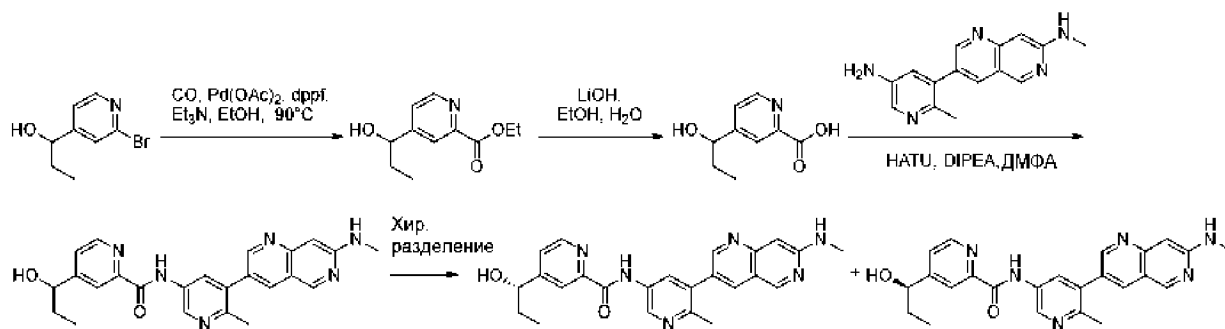


[0945] **Стадия 1.** В раствор 3-(5-аминопиридазин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (90 мг, 0,24 ммоль) и 2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (45

мг, 0,24 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли фосфорилтрихлорид (3 капли) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением *N*-(6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (110 мг, 0,20 ммоль, 84%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 546,1 [M+H]⁺

[0946] **Стадия 2.** Раствор *N*-(6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (110 мг, 0,20 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(6-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-ил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (21,0 мг, 0,049 ммоль, 24%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 9,24-9,05 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,89 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 426,1 [M+H]⁺

Пример 102. Синтез (*S*)-4-(1-гидроксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида и (*R*)-4-(1-гидроксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединения 109 и 110)



[0947] **Стадия 1.** Раствор 1-(2-бромпиридин-4-ил)пропан-1-ола (100 мг, 0,47 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (51 мг, 0,09 ммоль), ацетата палладия (II) (10 мг, 0,05 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (180 мг, 1,40 ммоль) в этаноле (4 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 210,1 [M+H]⁺

[0948] **Стадия 2.** Смесь этил-4-(1-гидроксипропил)пиколината и гидроксида лития (59 мг, 1,40 ммоль) в воде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем органический растворитель удаляли. Остаток промывали этилацетатом (20 мл). Водную фазу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-(1-гидроксипропил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,17 ммоль, 36% за две стадии) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 182,1 $[M+H]^+$

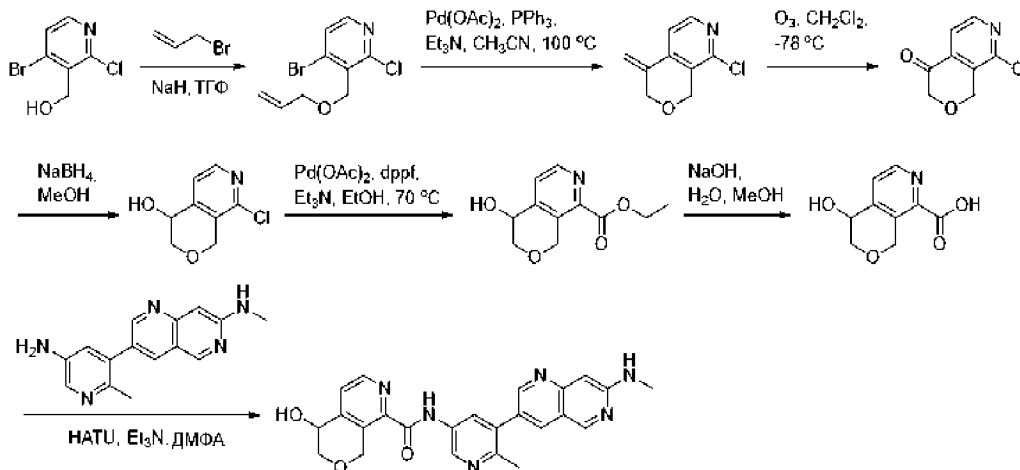
[0949] **Стадия 3.** К раствору 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (44 мг, 0,17 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (64 мг, 0,50 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (64 мг, 0,25 ммоль) и 4-(1-гидроксипропил)пиколиновую кислоту (30 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: 30%-70% за 15 мин.) с получением 4-(1-гидроксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (40 мг, 0,09 ммоль, 57%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 429,1 $[M+H]^+$

[0950] **Стадия 4.** Энантиомеры 4-(1-гидроксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (40 мг, 0,09 ммоль,) разделяли с помощью хиральной СФХ (Инструмент: SFC-150 (Waters); Колонка: OJ 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% аммиака метанола) = 40/60; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 3,85 мин.), которую произвольно обозначали как (*S*)-4-(1-гидроксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамид (12,4 мг, 0,029 ммоль, 18%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,85 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,59-1,72 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,87 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 4,64 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,53 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,62 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,31 (dd, *J*₁ = 2,0 Гц, *J*₂ = 6,25 Гц, 2H), 8,68 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 10,93 (s, 1H). МС (ИЭР) m/z 429,1 $[M+H]^+$;

и второго элюированного энантиомера (время удерживания 5,49 мин.), который произвольно обозначали как (*R*)-4-(1-гидроксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамид (14,2 мг, 0,033 ммоль, 20%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,85 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,59-1,75 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,87 (d, *J* = 4,5 Гц, 3H), 4,64 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 7,62 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (dd, *J*₁ = 2,0 Гц, *J*₂ = 7,0 Гц, 2H),

8,68(d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,87 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,04 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 10,94 (s, 1H). МС (ИЭР) m/z 429. 1[M+H]⁺

Пример 103. Синтез 4-гидрокси-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-c]пиридин-8-карбоксамида (Соединение 112)



[0951] **Стадия 1.** В раствор (4-бром-2-хлорпиридин-3-ил)метанола (500 мг, 2,26 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли гидрид натрия (118 мг, 2,94 ммоль, 60%) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. Добавляли 3-бромпроп-1-ен (326 мг, 2,71 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 3-((аллилокси)метил)-4-бром-2-хлорпиридина (480 мг, 1,84 ммоль, 81%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 262,0 [M+H]⁺

[0952] **Стадия 2.** Смесь 3-((аллилокси)метил)-4-бром-2-хлорпиридина (480 мг, 1,84 ммоль), ацетата палладия (II) (124 мг, 0,55 ммоль), трифенилфосфина (145 мг, 0,55 ммоль) и триэтиламина (186 мг, 1,84 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) в герметичной пробирке перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением 8-хлор-4-метил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-c]пиридина (110 мг, 0,61 ммоль, 33%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 182,1 [M+H]⁺

[0953] **Стадия 3.** Раствор 8-хлор-4-метил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-c]пиридина (110 мг, 0,61 ммоль) в дихлорметане (10 мл) продували озоном до тех пор, пока раствор не оставался слегка синим при -78 °С. Затем раствор газировали азотом до тех пор, пока он не

становился прозрачным. В раствор добавляли трифенилфосфин (318 мг, 1,22 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 8-хлор-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-4(3*H*)-она (55 мг, 0,3 ммоль, 49%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 184,1 [M+H]⁺

[0954] **Стадия 4.** В раствор 8-хлор-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-4(3*H*)-она (55 мг, 0,3 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли борогидрид натрия (23 мг, 0,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, обрабатывали водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-4-ола (45 мг, 0,24 ммоль, 81%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 186,1 [M+H]⁺

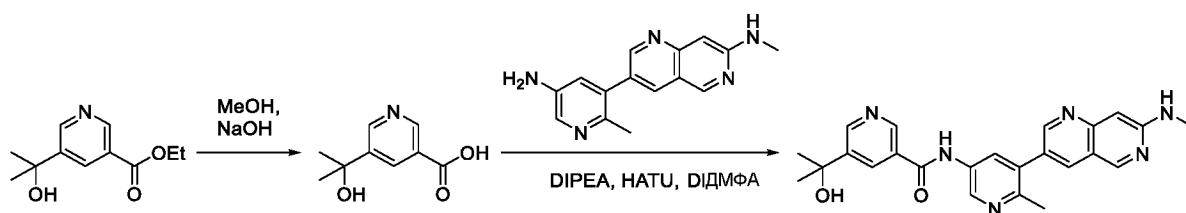
[0955] **Стадия 5.** Смесь 8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-4-ола (45 мг, 0,24 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (27 мг, 0,05 ммоль), ацетата палладия (II) (5 мг, 0,024 ммоль) и триэтиламина (74 мг, 0,73 ммоль) в этаноле (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 18 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-4-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-8-карбоксилата (30 мг, 0,13 ммоль, 56%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 224,1 [M+H]⁺

[0956] **Стадия 6.** Смесь этил-4-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-8-карбоксилата (30 мг, 0,13 ммоль) и гидроксида натрия (0,13 мл, 0,27 ммоль, 2 М в воде) в метаноле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 1). Органическую фазу удаляли. Водный слой подкисляли до pH = 4 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы с получением 4-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-8-карбоновой кислоты (15 мг, 0,08 ммоль, 59%) в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 196,0 [M+H]⁺

[0957] **Стадия 7.** Смесь 4-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-8-карбоновой кислоты (15 мг, 0,08 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (20 мг, 0,08 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-

триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (35 мг, 0,09 ммоль) и триэтиламина (16 мг, 0,15 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (Колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, Подвижная фаза: А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил, В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 4-гидрокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-8-карбоксамида (3,9 мг, 0,009 ммоль, 11%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,93 (с, 1H), 9,06 – 8,92 (м, 2H), 8,86 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,65 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,29 (дд, *J* = 19,3, 2,1 Гц, 2H), 7,76 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,94 (к, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,88 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,19 – 5,05 (м, 2H), 4,64 (дд, *J* = 12,2, 6,5 Гц, 1H), 3,98 (дд, *J* = 11,2, 5,1 Гц, 1H), 3,58 (дд, *J* = 11,2, 7,2 Гц, 1H), 2,88 (д, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,48 (с, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 443,1 [M+H]⁺

Пример 104. Синтез 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)никотинамида (Соединение 113)

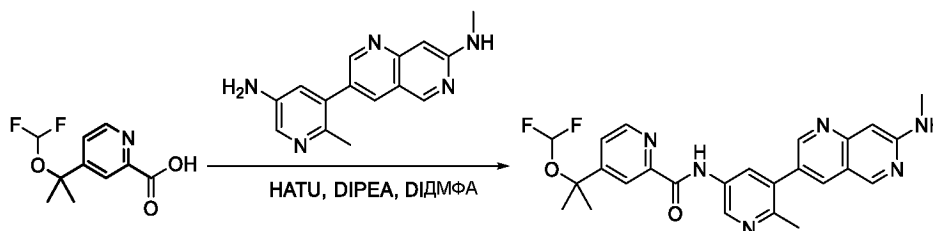


[0958] **Стадия 1.** Раствор этил-5-(2-гидроксипропан-2-ил)никотината (80 мг, 0,38 ммоль) и гидроксида натрия (18 мг, 0,76 ммоль) в метаноле (3 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и доводили до pH 3 путем медленного добавления 1 н. хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(2-гидроксипропан-2-ил)никотиновой кислоты (50 мг, 0,28 ммоль, 74%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 182,2 [M+H]⁺

[0959] **Стадия 2.** Раствор 5-(2-гидроксипропан-2-ил)никотиновой кислоты (30 мг, 0,17 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (45 мг, 0,17 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метил]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (99 мг, 0,26 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (66 мг, 0,51 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили соевым раствором (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

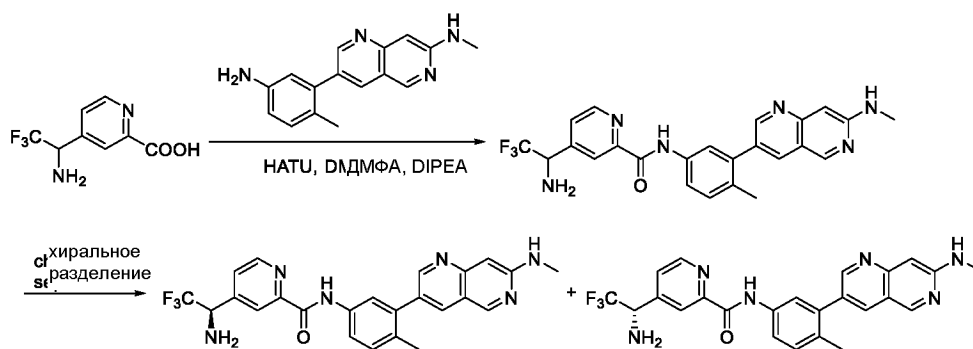
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)никотинамида (20,0 мг, 0,046 ммоль, 28%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 9,12-8,95 (m, 2H), 8,94-8,81 (m, 3H), 8,50-8,24 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,35 (d, *J* = 44,3 Гц, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,52 (s, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 429,1 [M+H]⁺

Пример 105. Синтез 4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 114)



[0960] Раствор 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (32 мг, 0,12 ммоль), 4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)пиколиновой кислоты (33 мг, 0,14 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (68 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (62 мг, 0,48 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (Колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, Подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (18,9 мг, 0,04 ммоль, 33%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,32 (t, *J* = 2,6 Гц, 2H), 8,22 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,76 (dd, *J* = 5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,02-6,61 (m, 3H), 2,88 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,71 (s, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 479,0 [M+H]⁺

Пример 106. Синтез 4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида, (R)-4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида и (S)-4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединений 117, 115 и 116)



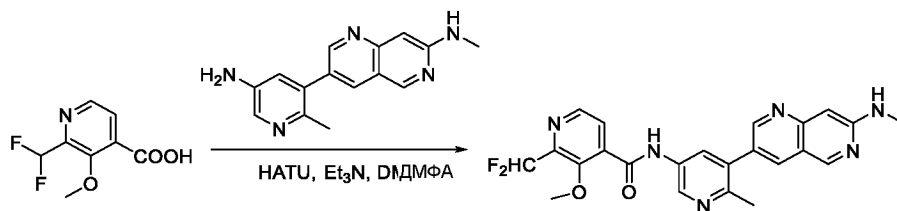
[0961] **Стадия 1.** Раствор 4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиколиновой кислоты (120 мг, 0,55 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (144 мг, 0,55 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (313 мг, 0,83 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,2 мл) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакция разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (50 мг, 0,11 ммоль, 20%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,83 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,76 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1 H), 8,24 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,92-7,81 (m, 2 H), 7,81 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,88-6,68 (m, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 2,88 (d, $J = 4,0$ Гц, 3H), 2,77 (s, 1 H), 1,99 (s, 3 H). МС (ИЭР) m/z 467,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0962] **Стадия 2.** Энантимеры 4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамид (50 мг, 0,11 ммоль) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Инструмент: Gilson-281; Колонка: АУ 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: н-гексаны (0,1% диэтиламин)/EtOH (0,1% диэтиламина) = 10/90; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 6,7 мин.), которую произвольно обозначали как (*S*)-4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамид (18,7 мг, 0,040 ммоль, 37%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,77 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93-7,81 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 3,18 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 467,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

и второго элюированного энантиомера (время удерживания 12,5 мин.), который

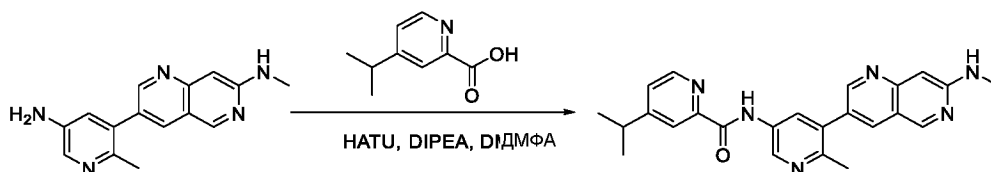
произвольно обозначали как (*R*)-4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамид (11,6 мг, 0,025 ммоль, 23%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,77 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93-7,81 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 3,18 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 467,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 107. Синтез 2-(дифторметил)-3-метокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (Соединение 118)



[0963] Смесь 2-(дифторметил)-3-метоксиизоникотиновой кислоты (25 мг, 0,12 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (33 мг, 0,12 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (56 мг, 0,15 ммоль) и триэтиламина (37 мг, 0,37 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, Подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 2-(дифторметил)-3-метокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)изоникотинамида (31,3 мг, 0,07 ммоль, 58%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,78 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,57 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,17 (t, $J = 53,6$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,87 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,49 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 451,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

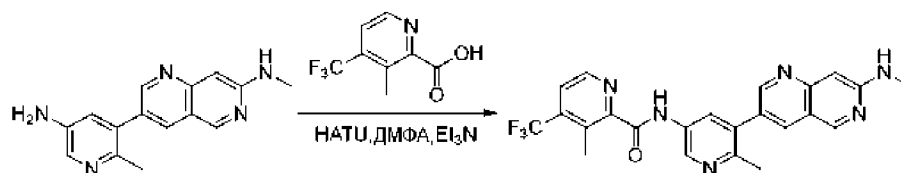
Пример 108. Синтез 4-изопропил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 119)



[0964] Раствор 4-изопропилпиколиновой кислоты (56 мг, 0,34 ммоль), 3-(5-амино-2-

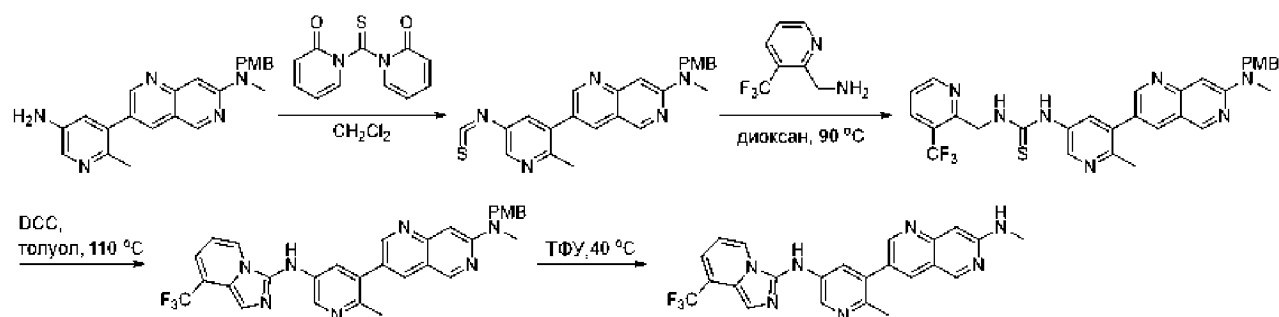
метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (53 мг, 0,2 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (193,8 мг, 0,51 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (131,6 мг, 1,02 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 4-изопропил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (11,4 мг, 0,028 ммоль, 8%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 9,12-8,93 (m, 2H), 8,87 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,31 (dd, *J* = 5,8, 2,1 Гц, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,94 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,06 (dt, *J* = 13,9, 7,0 Гц, 1H), 2,88 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 413,1 [M+H]⁺

Пример 109. Синтез 3-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 120)



[0965] Раствор 3-метил-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (40 мг, 0,20 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (53 мг, 0,20 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (228 мг, 0,60 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: 30%-70% за 15 мин) с получением 3-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (14,1 мг, 0,03 ммоль, 16%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,94 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88-8,85 (m, 2H), 8,79 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,91 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 453,0 [M+H]⁺

Пример 110. Синтез *N*-метил-3-(2-метил-5-((8-(трифторметил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7-амин (Соединение 121)



[0966] **Стадия 1.** Смесь 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (500 мг, 1,3 ммоль) и 1,1'-тиокарбонилдипиридин-2(1*H*)-она (600 мг, 2,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакцию смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 4/1) с получением 3-(5-изотиоцианато-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (490 мг, 1,15 ммоль, 88%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 428,2 [M+H]⁺

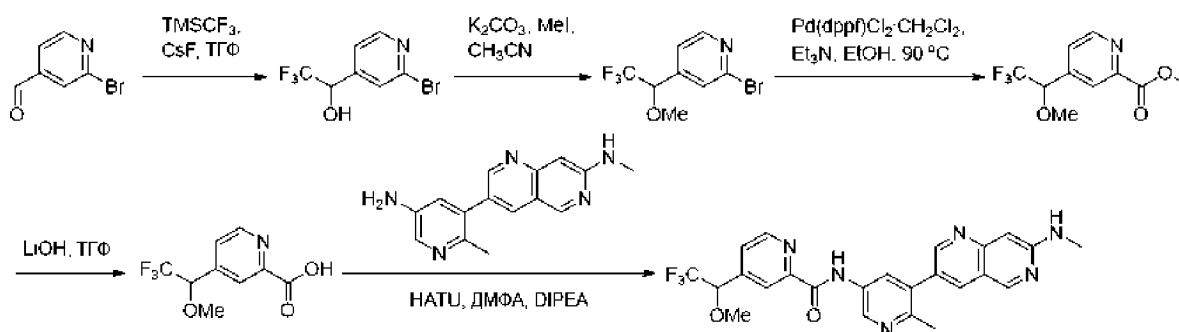
[0967] **Стадия 2.** Смесь 3-(5-изотиоцианато-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (60 мг, 0,14 ммоль) и (3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанамина (74 мг, 0,28 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 4/1) с получением 1-(5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)тиомочевина (60 мг, 0,01 ммоль, 71%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 603,9 [M+H]⁺

[0968] **Стадия 3.** Смесь 1-(5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)тиомочевина (60 мг, 0,01 ммоль) и *N,N*-дициклогексилкарбодиимида (31 мг, 0,21 ммоль) в толуоле (3 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением *N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-3-(2-метил-5-((8-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7-амина (50 мг, 0,088 ммоль, 88%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 570,1 [M+H]⁺

[0969] **Стадия 4.** Раствор *N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-3-(2-метил-5-((8-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7-

амин (50 мг, 0,088 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 40 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм, 5 мкм, подвижная фаза: А: вода (0,05% гидроксида аммония об./об.), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 57% за 10 мин.) с получением *N*-метил-3-(2-метил-5-((8-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7-амин (28,1 мг, 0,062 ммоль, 71%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 6,93 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,73 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,43 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 450,1 [M+H]⁺

Пример 111. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколинамида (Соединение 122)



[0970] **Стадия 1.** В раствор 2-бромизоникотинальдегида (2000 мг, 10,75 ммоль) и фторида цезия (1634 мг, 10,75 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли (трифторметил)триметилсилан (1527 мг, 10,75 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 1-(2-бромпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (2000 мг, 7,81 ммоль, 73%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) *m/z* 256,0 [M+H]⁺

[0971] **Стадия 2.** Раствор 1-(2-бромпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (2000 мг, 7,81 ммоль), йодметана (3327 мг, 23,43 ммоль) и карбоната калия (3233 мг, 23,43 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь ледяной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-бром-4-(2,2,2-трифтор-1-

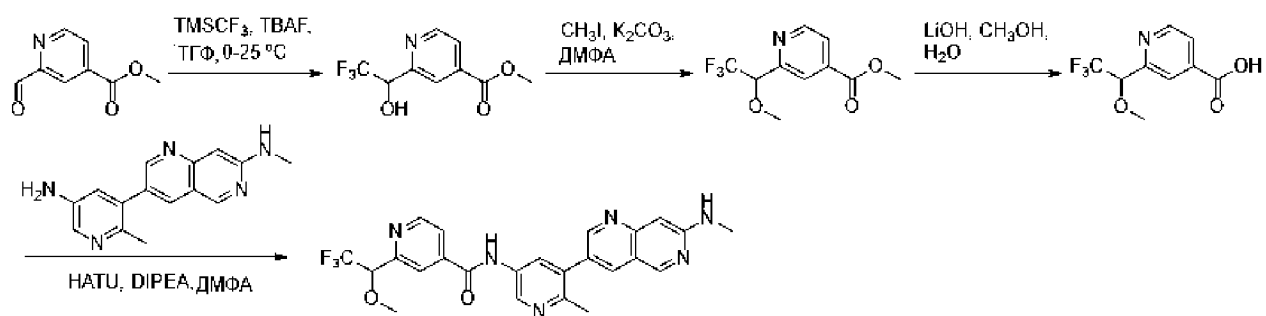
метоксиэтил)пиридина (1500 мг, 5,58 ммоль, 71%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 270,0 $[M+H]^+$

[0972] **Стадия 3.** Раствор комплекса 2-бром-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиридина (300 мг, 1,12 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II)дихлорметана (90 мг, 0,11 ммоль) и триэтиламина (339 мг, 3,36 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколината (200 мг, 0,76 ммоль, 69%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 264,1 $[M+H]^+$

[0973] **Стадия 4.** Смесь этил-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколината (200 мг, 0,76 ммоль) и гидроксида лития (64 мг, 1,52 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Водный слой доводили до pH = 4 с помощью хлористоводородной кислоты (6 н.) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы с получением 4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколиновой кислоты (150 мг, 0,77 ммоль, 64%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 236,1 $[M+H]^+$

[0974] **Стадия 5.** Смесь 4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколиновой кислоты (55 мг, 0,25 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (66 мг, 0,25 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (104 мг, 0,27 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (64 мг, 0,5 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл). Осадок собирали фильтрованием, промывали водой (5 мл) и сушили с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколинамида (46 мг, 0,10 ммоль, 50%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,04 (с, 1H), 9,07-8,97 (м, 2H), 8,87 (т, *J* = 3,5 Гц, 2H), 8,32 (дд, *J* = 6,2, 2,2 Гц, 2H), 8,25 (с, 1H), 7,78 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,96 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,46 (к, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,88 (д, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,50 (с, *J* = 3,4, 1,7 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 483,0 $[M+H]^+$

Пример 112. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)изоникотинамида (Соединение 123)



[0975] **Стадия 1.** В перемешиваемый раствор метил-2-формилизоникотината (330 мг, 2 ммоль) и (трифторметил)триметилсилана (341 мг, 2,4 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0 °С добавляли 1 М фторид тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (0,1 мл, 0,1 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор гасили 1 н. водным раствором хлористого водорода (2 мл) и перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Смесь подкисляли с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH = 8 и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексаны/этилацетат = 5/1) с получением метил-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)изоникотината (260 мг, 1,1 ммоль, 55%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 236,2 [M+H]⁺

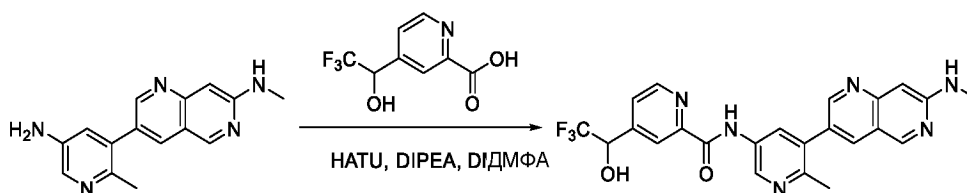
[0976] **Стадия 2.** В перемешиваемый раствор метил-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)изоникотината (260 мг, 1,1 ммоль) и карбоната калия (304 мг, 2,2 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) при 0 °С добавляли йодметан (187 мг, 1,33 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексаны/этилацетат = 6/1) с получением метил-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)изоникотината (170 мг, 0,68 ммоль, 62%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 250,1 [M+H]⁺

[0977] **Стадия 3.** Смесь метил-2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)изоникотината (60 мг, 0,24 ммоль) и гидроксида лития (12 мг, 0,48 ммоль) в метаноле (4 мл) и воде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Органический растворитель удаляли. Остаток разбавляли водой (2 мл), подкисляли с помощью 1 н. хлористого водорода до прекращения образования осадка и фильтровали. Промывали твердое вещество водой (10 мл) и сушили с получением 2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)изоникотиновой кислоты (50 мг, 0,21 ммоль, 88%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 236,1 [M+H]⁺

[0978] **Стадия 4.** Смесь 2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)изоникотиновой кислоты (50 мг, 0,21 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (56 мг,

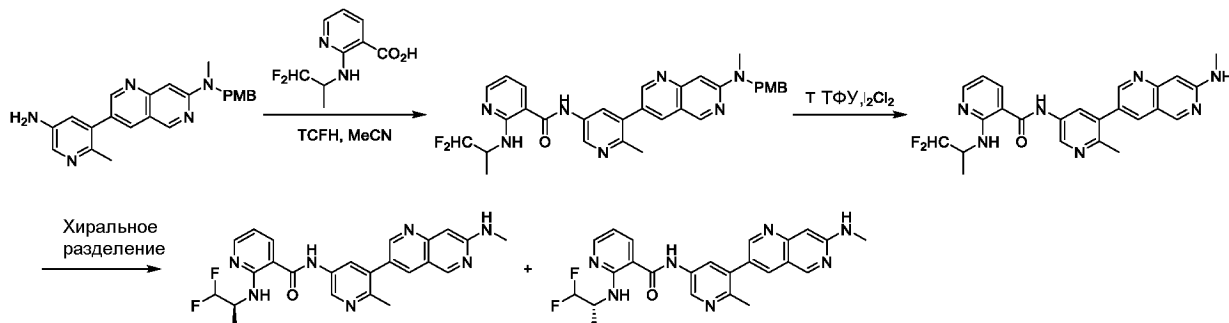
0,21 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-окси́да (97 мг, 0,25 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (55 мг, 0,42 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge, 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)изоникотинамида (50 мг, 0,1 ммоль, 49%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,87 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,91 – 8,89 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 5,0 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,22 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,89 (d, *J* = 3,0 Гц, 3H), 2,55 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 483,1 [M+H]⁺

Пример 113. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамида (Соединение 124)



[0979] Раствор 4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколиновой кислоты (100 мг, 0,45 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (119 мг, 0,45 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-окси́да (228 мг, 0,60 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (174 мг, 1,35 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили соевым раствором (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамида (2,2 мг, 0,005 ммоль, 1%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,32 (dd, *J* = 5,4, 2,2 Гц, 3H), 7,82 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,52 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 2,88 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,51 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 468,9 [M+H]⁺

Пример 114. Синтез (S)-2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)никотинамида и (R)-2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)никотинамида (Соединения 125 и 126)



[0980] **Стадия 1.** К раствору 3-(5-амино-2-метил-3-пиридил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (0,18 г, 0,47 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли гексафторфосфат 2-[(2,2-дифтор-1-метилэтил)амино]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,1 г, 0,47 ммоль), хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамина (TCFH, 0,26 г, 0,93 ммоль) и 1-метилимидазол (0,15 г, 1,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)-N-(5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)никотинамида (0,26 г, 95%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 584,3 $[M+H]^+$

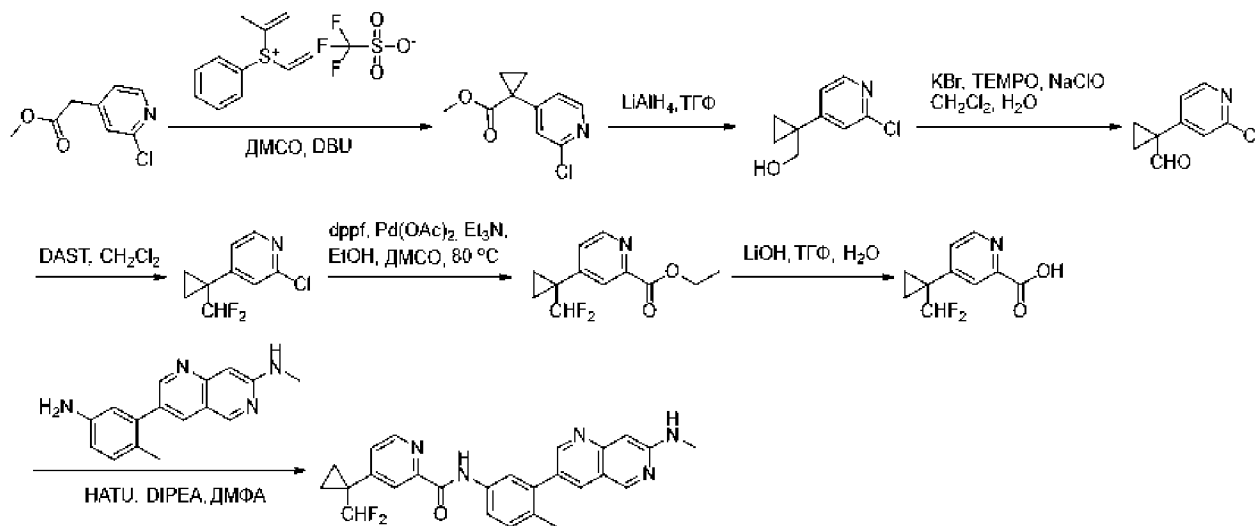
[0981] **Стадия 2.** К раствору 2-[(2,2-дифтор-1-метилэтил)амино]-N-[5-[7-[(4-метоксифенил)метиламино]-1,6-нафтиридин-3-ил]-6-метил-3-пиридил]пиридин-3-карбоксамид (0,26 г, 0,45 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 г, 14 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия с 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)никотинамида (0,18 г, 87%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 464,2 $[M+H]^+$

[0982] **Стадия 3.** Энантимеры 2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)никотинамида (0,18 г) разделяли с помощью хиральной СЖХ (Колонка: ChiralPak IG 30 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH-ацетонитрил = 60/40; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 1,3 мин.), который произвольно

обозначали как (S)-2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)никотинамид (54 мг, 30%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,78 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,27 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Гц, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,94 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,34 - 5,90 (m, 1H), 4,79 - 4,62 (m, 1H), 2,87 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 2,48 (br s, 3H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 464,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

и второго элюированного энантиомера (время удерживания 1,6 мин.), который произвольно обозначали как (R)-2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)никотинамид (65 мг, 36%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,50 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,78 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 1H), 8,21 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,94 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,32 - 5,96 (m, 1H), 4,78 - 4,62 (m, 1H), 2,87 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 2,48 (br s, 3H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 464,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 115. Синтез 4-(1-(дифторметил)циклопропил)-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 127)



[0983] **Стадия 1.** Раствор метил-2-(2-хлорпиридин-4-ил)ацетата (4 г, 21,6 ммоль), трифторметансульфоната дифенил(винил)сульфония (7,82 г, 21,6 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (6,56 г, 43,2 ммоль) в диметилсульфоксиде (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный

эфир/этилацетат = 1/1) с получением метил-1-(2-хлорпиридин-4-ил)циклопропан-1-карбоксилата (4 г, 18,9 ммоль, 88%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 212,2 $[M+H]^+$ [0984] **Стадия 2.** В раствор метил-1-(2-хлорпиридин-4-ил)циклопропан-1-карбоксилата (5 г, 23,6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляли раствор алюмогидрида лития (1,0 М раствор в тетрагидрофуране, 35,4 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционный раствор выливали в ледяную воду (50 мл) и доводили рН до 5,0 разбавленной соляной кислотой. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с получением (1-(2-хлорпиридин-4-ил)циклопропил)метанола (2,1 г, 11,47 ммоль, 48%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 184,1 $[M+H]^+$

[0985] **Стадия 3.** Раствор (1-(2-хлорпиридин-4-ил)циклопропил)метанола (900 мг, 4,91 ммоль), бромида калия (117 мг, 0,98 ммоль), бикарбоната натрия (83 мг, 0,98 ммоль), 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси (77 мг, 0,5 ммоль) и гипохлорита натрия (545 мг, 1,48 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 1-(2-хлорпиридин-4-ил)циклопропан-1-карбальдегида (500 мг, 2,76 ммоль, 56%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 182,1 $[M+H]^+$

[0986] **Стадия 4.** Раствор 1-(2-хлорпиридин-4-ил)циклопропан-1-карбальдегида (500 мг, 2,76 ммоль) и трифторида диэтиламиносеры (888 мг, 5,52 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Выливали реакционную смесь в насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл \times 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-хлор-4-(1-(дифторметил)циклопропил)пиридина (5,7 г, 14 ммоль, 81%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 204,1 $[M+H]^+$

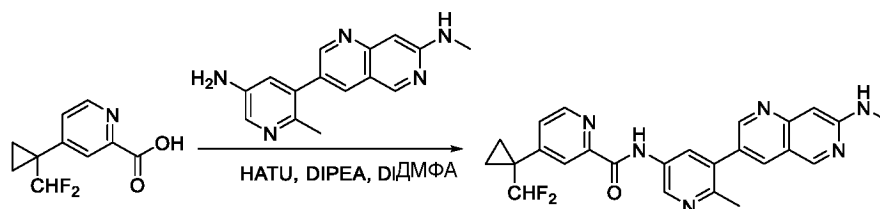
[0987] **Стадия 5.** Раствор 2-хлор-4-(1-(дифторметил)циклопропил)пиридина (300 мг, 1,47 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (163 мг, 0,3 ммоль), ацетата палладия (II) (34 мг, 0,15 ммоль) и триэтиламина (445 мг, 4,41 ммоль) в этаноле (5 мл) и диметилсульфоксиде (5 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи в атмосфере монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и

экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (20% этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-4-(1-(дифторметил)циклопропил)пиколината (150 мг, 0,62 ммоль, 42%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 242,1[M+H]⁺

[0988] **Стадия 6.** Раствор этил-4-(1-(дифторметил)циклопропил)пиколината (150 мг, 0,62 ммоль) и гидроксида лития (74,4 мг, 0,95 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Водную фазу доводили до pH = 4,0 с помощью разбавленной хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(1-(дифторметил)циклопропил)пиколиновой кислоты (130 мг, 0,61 ммоль, 98%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 214,3 [M+H]⁺

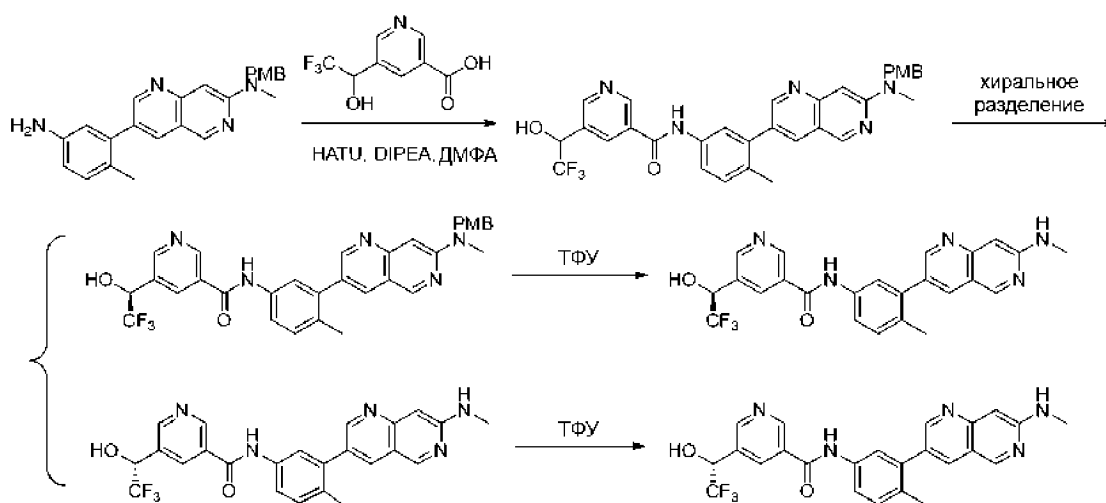
[0989] **Стадия 7.** Смесь 4-(1-(дифторметил)циклопропил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,14 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (37 мг, 0,14 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (106 мг, 0,28 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (54 мг, 0,42 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 4-(1-(дифторметил)циклопропил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (5,4 мг, 0,01 ммоль, 8%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83(d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,24(d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,12(d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,92(d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 6,62(s, 1H), 6,05(t, *J* = 55,6 Гц, 1H), 2,86(d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,29(s, 3H), 1,22-1,19 (m, 4H). МС (ИЭР) m/z 460,0 [M+H]⁺

Пример 116. Синтез 4-(1-(дифторметил)циклопропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 128)



[0990] Смесь 4-(1-(дифторметил)циклопропил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,14 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (37 мг, 0,14 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (106 мг, 0,28 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (54 мг, 0,42 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(1-(дифторметил)циклопропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (18,3 мг, 0,04 ммоль, 28%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,33-8,30 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,06 (t, *J* = 55,6 Гц, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,32-1,20 (m, 4H). МС (ИЭР) *m/z* 461,1 [M+H]⁺

Пример 117. Синтез (*S*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида и (*R*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида (Соединения 129 и 130)



[0991] **Стадия 1.** Раствор 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (100 мг, 0,26 ммоль), 5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотиновой кислоты (64 мг, 0,29 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1*H*-1,2,3-

триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (148 мг, 0,39 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (134 мг, 1,04 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением *N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида (90 мг, 0,15 ммоль, 58%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 588,2 [M+H]⁺

[0992] **Стадия 2.** Энантиомеры *N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамид (90 мг, 0,15 ммоль) разделяли с помощью хиральной СФХ (Инструмент: SFC-150 (Waters); Колонка: AS 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% аммиака метанола) = 55/45; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 5,3 мин.), которую произвольно обозначали как (*S*)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамид (20,4 мг, 0,044 ммоль), в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 588,2 [M+H]⁺;

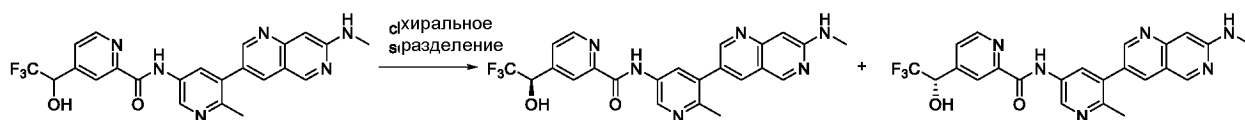
и второго элюированного энантиомера (время удерживания 6,8 мин.), который произвольно обозначали как (*R*)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамид (20,7 мг, 0,044 ммоль) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 588,2 [M+H]⁺

[0993] **Стадия 3.** Раствор (*S*)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида (42 мг, 0,071 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением (*S*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида (20,4 мг, 0,044 ммоль, 62%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 9,17 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,23 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,91 (q, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,51-5,42 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,29 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 468,1 [M+H]⁺

[0994] **Стадия 4.** Раствор (*R*)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида (40 мг, 0,068 ммоль) в

2,2,2-трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением (*R*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)никотинамида (20,7 мг, 0,044 ммоль, 65%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 13,9 Гц, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,52-5,40 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,29 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 468,1 [M+H]⁺

Пример 118. Синтез (*R*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамида и (*S*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамида (Соединения 131 и 132)

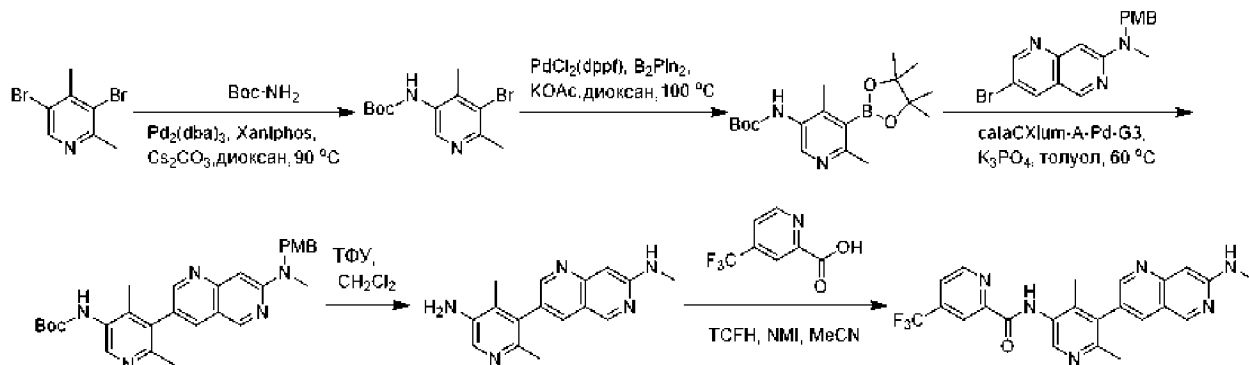


[0995] Энантимеры *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамида (60 мг, 0,128 ммоль) разделяли с помощью хиральной СФХ (Инструмент: SFC-150 (Waters); Колонка: AS 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% аммиака метанола) = 50/50; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 2,3 мин.), которую произвольно обозначали как (*R*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамид (15,1 мг, 0,032 ммоль), в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,32 (dd, *J* = 5,4, 2,2 Гц, 3H), 7,82 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,52 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 2,88 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 2,51 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 469,0 [M+H]⁺;

и второго элюированного энантиомера (время удерживания 3,4 мин.), который произвольно обозначали как (*S*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамид (16,7 мг, 0,035 ммоль), в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,32 (dd, *J* = 5,4, 2,2 Гц, 3H), 7,82 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,52 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 2,88 (d, *J* = 5,0 Гц,

3H), 2,51 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 469,1 $[M+H]^+$

Пример 119. Синтез N-(4,6-диметил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 133)



[0996] **Стадия 1.** Смесь 3,5-дибром-2,4-диметилпиридина (2 г, 7,6 ммоль), *tert*-бутилкарбамата (0,89 г, 7,6 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0,69 г, 0,75 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos, 0,87 г, 1,5 ммоль) и карбоната цезия (4,9 г, 15 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 90 °С в атмосфере азота в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали, в результате чего получали остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3/1) с получением *tert*-бутил-(5-бром-4,6-диметилпиридин-3-ил)карбамата (1,8 г, 79%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). МС (ИЭР) m/z 301,3 $[M+H]^+$

[0997] **Стадия 2.** В раствор *tert*-бутил-(5-бром-4,6-диметилпиридин-3-ил)карбамата (1,6 г, 5,3 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2 г, 8 ммоль) в диоксане (18 мл) добавляли дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (0,39 г, 0,53 ммоль) и ацетат калия (0,52 г, 5,3 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 3/1) с получением *tert*-бутил-(4,6-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (0,35 г, 9,7%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,07 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 1,5$ Гц, 12H), 1,34 (s, 9H). МС (ИЭР) m/z 349,1 $[M+H]^+$

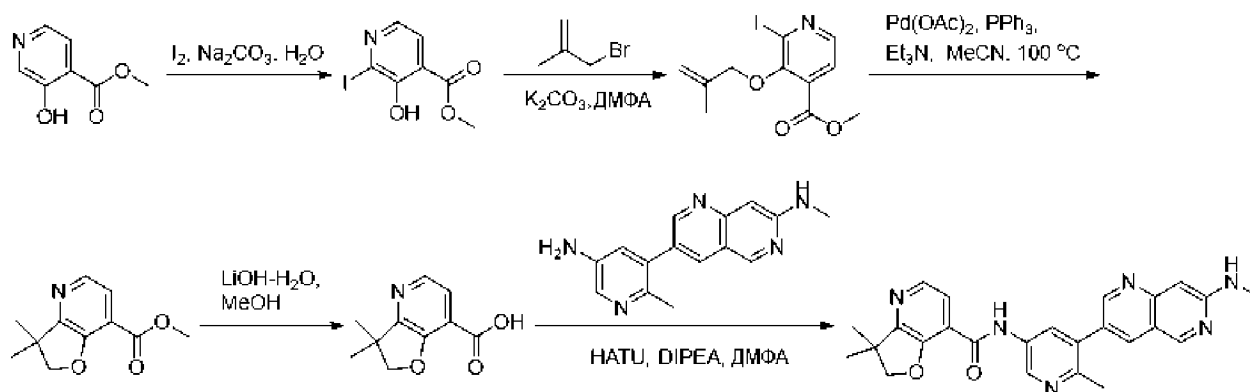
[0998] **Стадия 3.** К раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (0,16 г, 0,45 ммоль) и *tert*-бутил-(4,6-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (0,28 г, 0,8 ммоль) в толуоле (1,6 мл) добавляли водный трехосновный фосфат калия (1,5 М, 0,89 мл) и метансульфонат [(ди(1-адамантил)-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (cataCXium-A-Pd-G3, 33 мг, 0,045 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. Смесь вливали в воду (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением трет-бутил-(5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-3-ил)карбамата (186 мг, 83%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 500,0 [M+H]⁺

[0999] **Стадия 4.** В раствор трет-бутил-(5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-3-ил)карбамата (0,19 г, 0,37 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (42 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме с получением 3-(5-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (112 мг, неочищенный, соль ТФУ) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 280,2 [M+H]⁺

[1000] **Стадия 5.** В раствор 3-(5-амино-2,4-диметил-3-пиридил)-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (0,11 г, 0,28 ммоль) и 4-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (54 мг, 0,28 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) добавляли гексафторфосфат хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамида (ТСФН, 0,16 г, 0,57 ммоль) и 1-метилимидазол (93 мг, 1,1 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН 25 x 150 мм С18, 5 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением N-(4,6-диметил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (33 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 6,92 (q, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 452,9 [M+H]⁺

Пример 120. Синтез 3,3-диметил-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (Соединение 134)



[1001] **Стадия 1.** Смесь метил-3-гидроксиизоникотината (3,06 г, 20 ммоль), йода (5,58 г, 22 ммоль) и карбоната натрия (2,33 г, 22 ммоль) в воде (50 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением метил-3-гидрокси-2-йодизоникотината (1,8 г, 6,45 ммоль, 32%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 280,0 $[M+H]^+$

[1002] **Стадия 2.** Смесь метил-3-гидрокси-2-йодизоникотината (1,8 г, 6,45 ммоль), 3-бром-2-метилпроп-1-ена (1,05 г, 7,74 ммоль) и карбоната калия (2,67 г, 19,35 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (100 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением метил-2-йод-3-((2-метилаллил)окси)изоникотината (2,0 г, 6,0 ммоль, 93%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 334,1 $[M+H]^+$

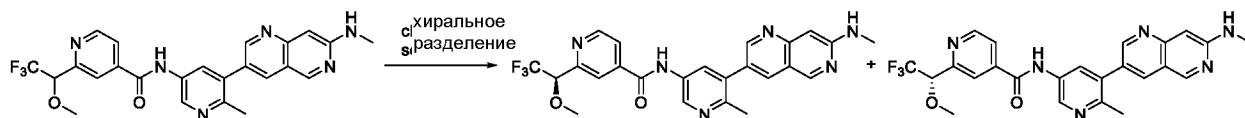
[1003] **Стадия 3.** Смесь метил-2-йод-3-((2-метилаллил)окси)изоникотината (0,66 г, 2,0 ммоль), ацетата палладия (II) (133 мг, 0,6 ммоль), триэтиламина (200 мг, 2,0 ммоль) и трифенилфосфина (155 мг, 0,6 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 6 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 9/1) с получением метил-3,3-диметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (90 мг, 0,43 ммоль, 22%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 208,2 $[M+H]^+$

[1004] **Стадия 4.** В раствор метил-3,3-диметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-7-

карбоксилата (90 мг, 0,43 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (91 мг, 2,15 ммоль) в воде (1 мл). После перемешивания при 25 °С в течение 1 часа смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 3,3-диметил-2,3-дигидрофтор[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (80 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 194,1 [M+H]⁺

[1005] **Стадия 5.** Перемешивали раствор 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (55 мг, 0,2 ммоль), 3,3-диметил-2,3-дигидрофтор[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (80 мг, неочищенная), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (236 мг, 0,6 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (160 мг, 1,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) при 25 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали реакцию смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 3,3-диметил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамид (18,4 мг, 0,042 ммоль, 21%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 6,95 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,88 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,36 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 441,1 [M+H]⁺

Пример 121. Синтез (*R*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)изоникотинамида и (*S*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)изоникотинамида (Соединения 135 и 136)

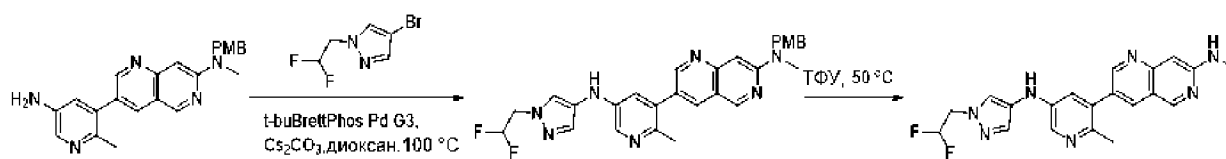


[1006] Энантимеры *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)изоникотинамида (50 мг, 0,1 ммоль) разделяли с помощью хиральной СФХ (Инструмент: SFC-150 (Waters); Колонка: AD 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% аммиака метанола) = 65/35; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 5,0 мин.), которую произвольно обозначали как (*R*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-

ил)пиридин-3-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)изоникотинамид (15,5 мг, 0,032 ммоль), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2,50 (s, 3H), 2,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 3,47 (s, 3H), 5,20 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,94 (q, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,86-8,90 (m, 3H), 8,99 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). МС (ИЭР) m/z 483,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

и второго элюированного энантиомера (время удерживания 6,3 мин.), который произвольно обозначали как (*S*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)изоникотинамид (2,4 мг, 0,0050 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2,50 (s, 3H), 2,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 3,47 (s, 3H), 5,20 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,94 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,86-8,89 (m, 3H), 8,99 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). МС (ИЭР) m/z 483,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 122. Синтез 3-(5-((1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (Соединение 137)

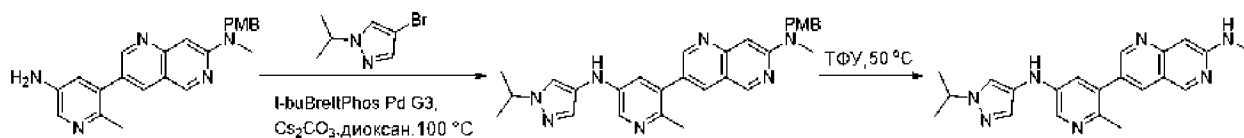


[1007] **Стадия 1.** Смесь 4-бром-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-пиразола (60 мг, 0,285 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (100 мг, 0,26 ммоль), метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (22 мг, 0,026 ммоль) и карбоната цезия (254 мг, 0,78 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол/дихлорметан = 1/10) с получением 3-(5-((1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (100 мг, 0,194 ммоль, 74%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 516,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1008] **Стадия 2.** Раствор 3-(5-((1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (100 мг, 0,194 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Смесь

концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-(5-((1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (52,6 мг, 0,133 ммоль, 68%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 25,7 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,34 (t, *J* = 55,2 Гц, 1H), 4,56 (dd, *J* = 20,7, 9,0 Гц, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,7 Гц, 3H), 2,35 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 396,1 [M+H]⁺

Пример 123. Синтез 3-(5-((1-изопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (Соединение 138)

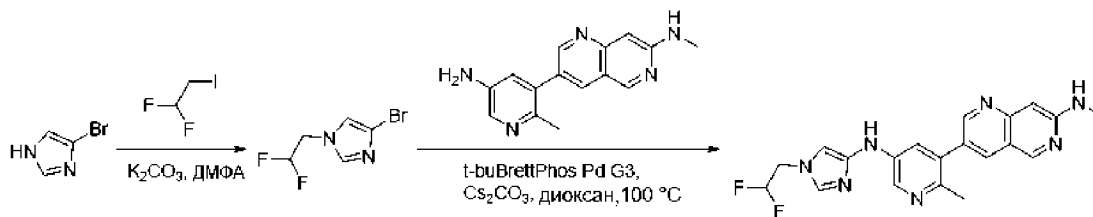


[1009] **Стадия 1.** Раствор 4-бром-1-изопропил-1*H*-пиразола (110 мг, 0,58 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (224 мг, 0,58 ммоль), метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (50 мг, 0,06 ммоль) и карбоната цезия (567 мг, 1,74 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением 3-(5-((1-изопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (200 мг, 0,40 ммоль, 70%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 494,2 [M+H]⁺

[1010] **Стадия 2.** Раствор 3-(5-((1-изопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (200 мг, 0,40 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при 50 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь доводили до рН = 8,0 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь концентрировали и растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл). Раствор очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: 30%-70% за 15 мин.) с получением 3-(5-((1-

изопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (94,4 мг, 0,25 ммоль, 63%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 2,85 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 374,2 [M+H]⁺

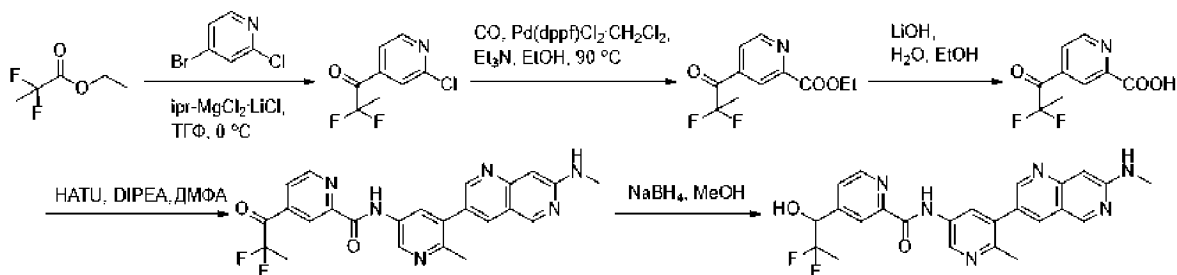
Пример 124. Синтез 3-(5-((1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)амино)-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (Соединение 139)



[1011] **Стадия 1.** Раствор 4-бром-1*H*-имидазола (500 мг, 3,40 ммоль), 1,1-дифтор-2-йодэтана (653 мг, 3,40 ммоль) и карбоната калия (1,41 г, 10,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-бром-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазола (152 мг, 0,72 ммоль, 21%). МС (ИЭР) *m/z* 212,0 [M+H]⁺

[1012] **Стадия 2.** Раствор 4-бром-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазола (30 мг, 0,14 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (37 мг, 0,14 ммоль), метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (1,2 мг, 0,014 ммоль) и карбоната цезия (137 мг, 0,42 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбонат аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-(5-((1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)амино)-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (21,6 мг, 0,05 ммоль, 39%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,92 – 6,87 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,45 – 6,21 (m, 1H), 4,43 (td, *J* = 15,7, 3,6 Гц, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,35 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 396,1 [M+H]⁺

Пример 125. Синтез 4-(2,2-дифтор-1-гидроксипропил)-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 140)



[1013] **Стадия 1.** К раствору 4-бром-2-хлорпиридина (2000 мг, 20,4 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0 °С добавляли комплекс хлорида изопропилмагния-хлорида лития (15,7 мл, 20,4 ммоль). После перемешивания при 0 °С в течение 1 часа в атмосфере азота добавляли этил-2,2-дифторпропаноат (3097 мг, 22,4 ммоль). Реакционный раствор концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол = 20/1) с получением 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-2,2-дифторпропан-1-она (100 мг, 0,49 ммоль, 2,4%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 206,1 $[M+H]^+$

[1014] **Стадия 2.** Раствор комплекса 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-2,2-дифторпропан-1-она (100 мг, 0,48 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (42 мг, 0,05 ммоль) и триэтиламина (339 мг, 3,36 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали с получением этил-4-(2,2-дифторпропаноил)пиколината (неочищенного) в виде коричневого масла, которое использовали без дальнейшей очистки. МС (ИЭР) m/z 244,1 $[M+H]^+$

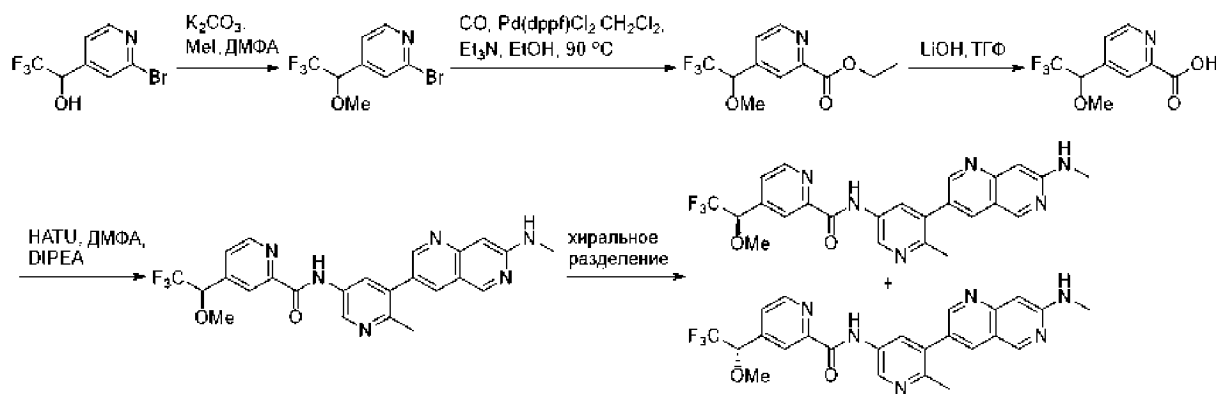
[1015] **Стадия 3.** Раствор этил-4-(2,2-дифторпропаноил)пиколината (неочищенный) и гидроксида натрия (58 мг, 1,43 ммоль) в метаноле (3 мл) и воде (2 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл), доводили до pH = 3 путем медленного добавления 1 н. хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением 4-(2,2-дифторпропаноил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,14 ммоль, 29%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 234,1 $[M+H+18]^+$

[1016] **Стадия 4.** Раствор 4-(2,2-дифторпропаноил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,14 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (45 мг, 0,10 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (114 мг, 0,30 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (39 мг, 0,30

ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/3) с получением 4-(2,2-дифторпропаноил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (18 мг, 0,04 ммоль, 29%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 481,0 $[M+H]^+$

[1017] **Стадия 5.** В раствор 4-(2,2-дифторпропаноил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (18 мг, 0,04 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли боргидрид натрия (1634 мг, 0,12 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов реакционную смесь гасили водой (6 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 4-(2,2-дифтор-1-гидроксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (5 мг, 0,01 ммоль, 25%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,76 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 2,2$ Гц, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,01 (dd, $J = 13,6, 6,1$ Гц, 1H), 2,88 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,50 (d, $J = 1,9$ Гц, 3H), 1,59 (t, $J = 19,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 465,1 $[M+H]^+$

Пример 126. Синтез (*R*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколинамида и (*S*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколинамида (Соединения 141 и 142)



[1018] **Стадия 1.** Раствор 1-(2-бромпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (2000 мг, 7,81 ммоль) и йодметана (3327 мг, 23,43 ммоль) и карбоната калия (3233 мг, 23,43 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь

гасили ледяной водой (40 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-бром-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиридина (1500 мг, 5,58 ммоль, 71%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 270,0 $[M+H]^+$

[1019] **Стадия 2.** Раствор комплекса 2-бром-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиридина (300 мг, 1,12 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II)дихлорметана (90 мг, 0,11 ммоль) и триэтиламина (339 мг, 3,36 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток гасили водой (15 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколината (200 мг, 0,76 ммоль, 69%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 264,1 $[M+H]^+$

[1020] **Стадия 3.** Смесь этил-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколината (200 мг, 0,76 ммоль) и гидроксида лития (64 мг, 1,52 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Водный слой доводили до pH = 4 с помощью хлористоводородной кислоты (6 н.) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы с получением 4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколиновой кислоты (150 мг, 0,77 ммоль, 64%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 236,1 $[M+H]^+$

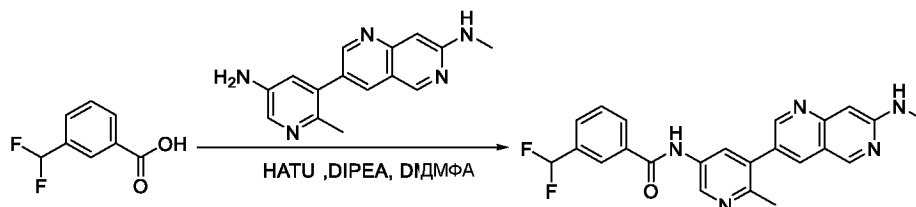
[1021] **Стадия 4.** Смесь 4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколиновой кислоты (100 мг, 0,50 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (132 мг, 0,50 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (208 мг, 0,54 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (128 мг, 1,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл). Осадок фильтровали, промывали водой (5 мл) и высушивали с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколинамида (102 мг, 0,21 ммоль, 41%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 483,0 $[M+H]^+$

[1022] **Стадия 5.** Энантиомеры *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколинамида (102 мг, 0,21 ммоль) разделяли с помощью хиральной СФХ (Инструмент: SFC-150 (вода); Колонка: OJ 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% аммиака метанола) = 40/60; Длина

волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 2,1 мин.), которую произвольно обозначали как (*R*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколинамид (29,0 мг, 0,060 ммоль, 29%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,07-8,97 (m, 2H), 8,87 (t, $J = 3,5$ Гц, 2H), 8,32 (dd, $J = 6,2, 2,2$ Гц, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,46 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,88 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,50 (dt, $J = 3,4, 1,7$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 483,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

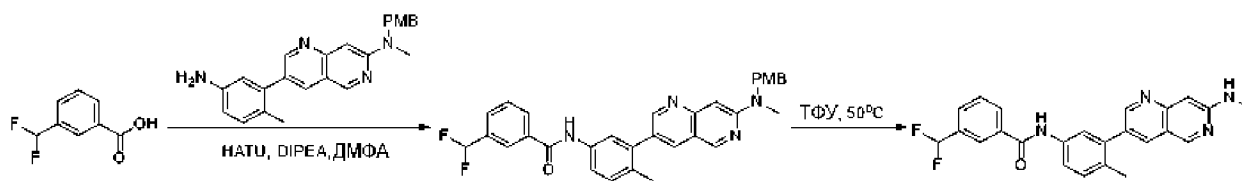
и второго элюированного энантиомера (время удерживания 2,4 мин.), который произвольно обозначали как (*S*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиколинамид (40,0 мг, 0,083 ммоль, 40%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,07 – 8,97 (m, 2H), 8,87 (t, $J = 3,5$ Гц, 2H), 8,32 (dd, $J = 6,2, 2,2$ Гц, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,46 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,88 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,50 (dt, $J = 3,4, 1,7$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 483,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 127. Синтез 3-(дифторметил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамида (Соединение 143)



[1023] Раствор 3-(дифторметил)бензойной кислоты (40 мг, 0,23 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (62 мг, 0,23 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (175 мг, 0,46 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,2 мл) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-(дифторметил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамида (57,4 мг, 0,14 ммоль, 59%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,20-8,16 (m, 3H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,72 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,16 (t, $J = 56,0$ Гц, 1H), 6,97-6,96 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,49 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 420,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

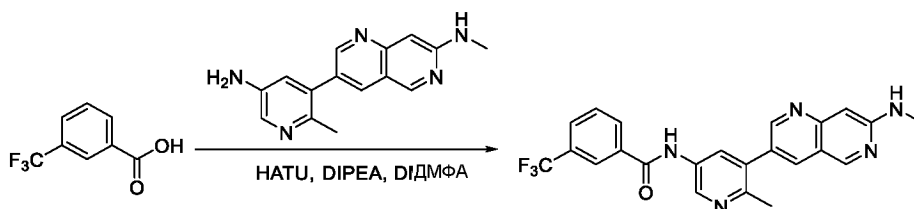
Пример 128. Синтез 3-(дифторметил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)бензамида (Соединение 144)



[1024] **Стадия 1.** Раствор 3-(дифторметил)бензойной кислоты (40 мг, 0,23 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (88 мг, 0,23 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (89 мг, 0,69 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (175 мг, 0,46 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с получением 3-(дифторметил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)бензамида (80 мг, 0,15 ммоль, 64%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 539,1 [M+H]⁺

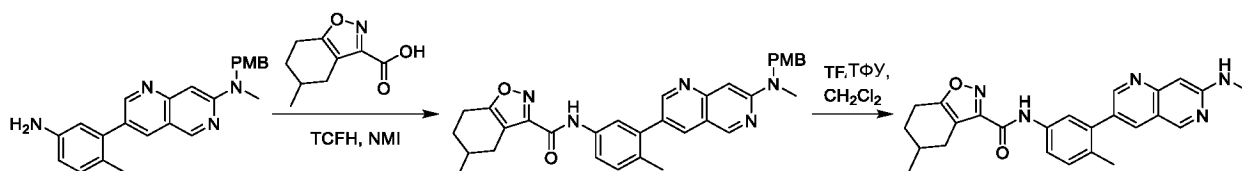
[1025] **Стадия 2.** Раствор 3-(дифторметил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)бензамида (80 мг, 0,15 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при 50 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь доводили до pH = 8 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-(дифторметил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)бензамида (51,7 мг, 0,12 ммоль, 82%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,45 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,82(д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,25(д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,17-8,13 (м, 2H), 7,80-7,77 (м, 3H), 7,69(т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,36-7,34 (м, 1H), 7,15(т, *J* = 55,6 Гц, 1H), 6,93-6,91 (м, 1H), 6,62(с, 1H), 2,86(д, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,29(с, 3H). МС (ИЭР) m/z 419,1 [M+H]⁺

Пример 129. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (Соединение 145)



[1026] Раствор 3-(трифторметил)бензойной кислоты (50 мг, 0,26 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (48,8 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (150 мг, 0,39 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (101,8 мг, 0,79 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (36,8 мг, 0,084 ммоль, 32%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,89 (dd, $J = 11,4, 2,4$ Гц, 2H), 8,34 (s, 2H), 8,30 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,82 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 3,7$ Гц, 3H), 2,49 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 438,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 130. Синтез 5-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изоксазол-3-карбоксамид (Соединение 146)

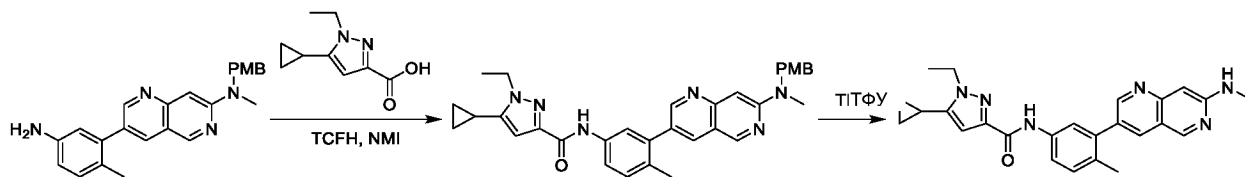


[1027] **Стадия 1.** В раствор 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (0,1 г, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,3 мл) добавляли 5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензоксазол-3-карбоновой кислоты (47 мг, 0,26 ммоль), гексафторфосфат хлор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамида (ТСФН, 0,15 г, 0,52 мкмоль) и 1-метилимидазол (85 мг, 1 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Остаток очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% муравьиной кислоты) с получением *N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изоксазол-3-карбоксамид (50 мг, 35%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 548,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1028] **Стадия 2.** К раствору *N*-[3-[7-[(4-метоксифенил)метилметиламино]-1,6-

нафтиридин-3-ил]-4-метилфенил]-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензоксазол-3-карбоксамида (50 мг, 91 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,46 г, 4,1 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi 25 x 150 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (муравьиная кислота), В: ацетонитрил; В%: от 32% до 62% за 10 мин.) с получением 5-метил-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-карбоксамида (24 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,65 (с, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 8,79 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 8,22 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,81 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,72 (дд, J = 2,4, 8,4 Гц, 1Н), 7,33 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,89 (к, J = 4,8 Гц, 1Н), 6,62 (с, 1Н), 2,87 (д, J = 5,2 Гц, 3Н), 2,83 - 2,65 (м, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 2,14 (дд, J = 9,2, 15,6 Гц, 1Н), 1,98 - 1,76 (м, 2Н), 1,47 (дтд, J = 6,0, 10,4, 13,2 Гц, 1Н), 1,04 (д, J = 6,4 Гц, 3Н). МС (ИЭР) m/z 428,0 [M+H]⁺

Пример 131. Синтез 5-циклопропил-1-этил-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамида (Соединение 147)

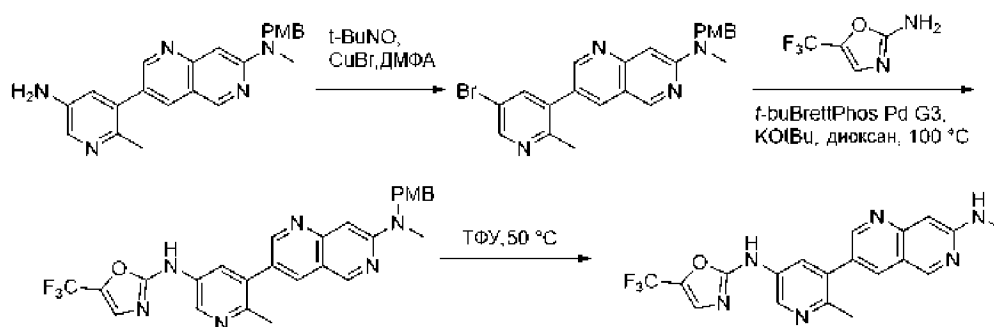


[1029] **Стадия 1.** В раствор 3-(5-амино-2-метилфенил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (0,1 г, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,3 мл) добавляли 5-циклопропил-1-этилпиразол-3-карбоновую кислоту (47 мг, 0,26 ммоль), гексафторфосфат хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамина (0,15 г, 0,52 ммоль) и 1-метилимидазол (85 мг, 1 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% муравьиной кислоты) с получением 5-циклопропил-1-этил-N-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамида (0,1 г, 70%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 547,4 [M+H]⁺

[1030] **Стадия 2.** К раствору 5-циклопропил-1-этил-N-[3-[7-[(4-метоксифенил)метилметиламино]-1,6-нафтиридин-3-ил]-4-метилфенил]пиразол-3-карбоксамида (0,1 г, 0,18 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,46 г, 4,1 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi 25 x 150 мм С18, 10 мкм, подвижная

фаза: А: вода (муравьиная кислота), В: ацетонитрил; В%: от 24% до 54% за 10 мин.) с получением 5-циклопропил-1-этил-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (47 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,87 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,29 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,87 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,02 - 0,94 (m, 2H), 0,75 - 0,66 (m, 2H). МС (ИЭР) m/z 427,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 132. Синтез N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)оксазол-2-амина (Соединение 148)



[1031] **Стадия 1.** К раствору *трет*-бутилнитрита (107 мг, 1,04 ммоль) и бромида меди (I) (111 мг, 0,78 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (200 мг, 0,52 ммоль) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл x 3), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат) с получением 3-(5-бром-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (100 мг, 0,22 ммоль, 43%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 449,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

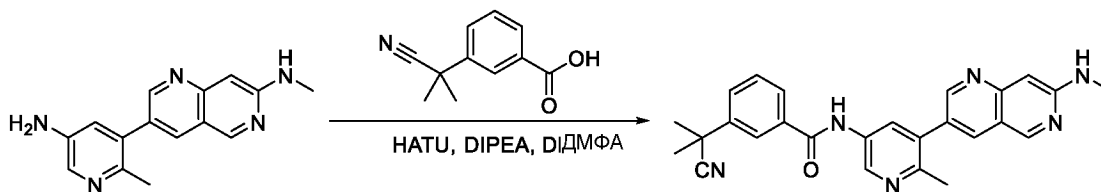
[1032] **Стадия 2.** Смесь 5-(трифторметил)оксазол-2-амин (20 мг, 0,132 ммоль), 3-(5-бром-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (30 мг, 0,067 ммоль), метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (6 мг, 0,007 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (23 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (30 мл), сушили над

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол/дихлорметан = 1/10) с получением

N-(5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)оксазол-2-амин (20 мг, 0,038 ммоль, 57%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 521,1 [M+H]⁺

[1033] **Стадия 3.** Раствор *N*-(5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)оксазол-2-амин (20 мг, 0,038 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)оксазол-2-амин (3,8 мг, 0,0095 ммоль, 25%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 401,1 [M+H]⁺

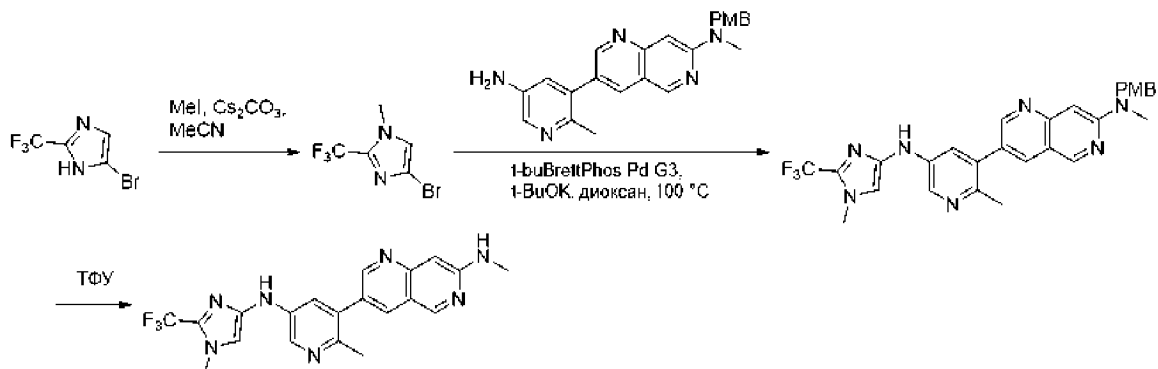
Пример 133. Синтез 3-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамида (Соединение 149)



[1034] Раствор 3-(2-цианопропан-2-ил)бензойной кислоты (30 мг, 0,16 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (33,7 мг, 0,13 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (91,2 мг, 0,24 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (61,9 мг, 0,48 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционный раствор с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 3-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамида (38 мг, 0,087 ммоль, 55%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (dd, *J* = 10,7, 2,3 Гц, 2H), 8,32 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,95 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H),

2,88 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,76 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 437,1 $[M+H]^+$

Пример 134. Синтез *N*-метил-3-(2-метил-5-((1-метил-2-(трифторметил)-1*H*-имидазол-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7-амин (Соединение 150)



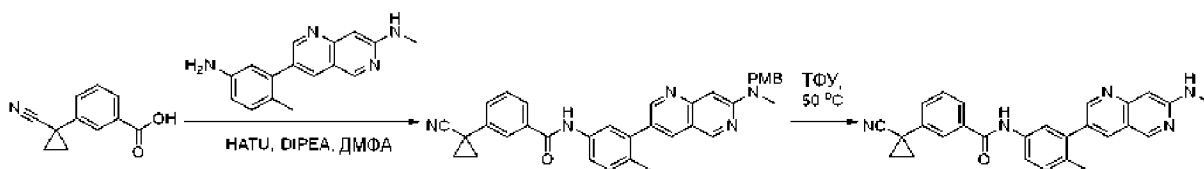
[1035] **Стадия 1.** К раствору 5-бром-2-(трифторметил)-1*H*-имидазола (500 мг, 2,32 ммоль) и карбоната цезия (1,51 г, 4,64 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) по каплям добавляли метилйодид (494 мг, 3,48 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при 20 °С. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/4) с получением 4-бром-1-метил-2-(трифторметил)-1*H*-имидазола (250 мг, 1,09 ммоль, 47%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 229,1 $[M+H]^+$

[1036] **Стадия 2.** К раствору 4-бром-1-метил-2-(трифторметил)-1*H*-имидазола (30 мг, 0,13 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (50 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли метансульфонат [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (10 мг, 0,012 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (29 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/4) с получением *N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-3-(2-метил-5-((1-метил-2-(трифторметил)-1*H*-имидазол-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7-амин (20 мг, 0,037 ммоль, 29%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 534,2 $[M+H]^+$

[1037] **Стадия 3.** Смесь *N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-3-(2-метил-5-((1-метил-2-(трифторметил)-1*H*-имидазол-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7-амин (20 мг,

0,038 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали в течение 12 часов при 20 °С и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-метил-3-(2-метил-5-((1-метил-2-(трифторметил)-1*H*-имидазол-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7-амин (6,2 мг, 0,015 ммоль, 39%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,97 (s, 1 H), 8,81 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,64 (s, 1 H), 8,31 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,23 (s, 1 H), 6,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,62 (s, 1 H), 3,76 (d, *J* = 0,8 Гц, 3H), 2,87 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,36 (s, 3 H). МС (ИЭР) *m/z* 414,1 [M+H]⁺

Пример 135. Синтез 3-(1-цианоциклопропил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)бензамида (Соединение 151)

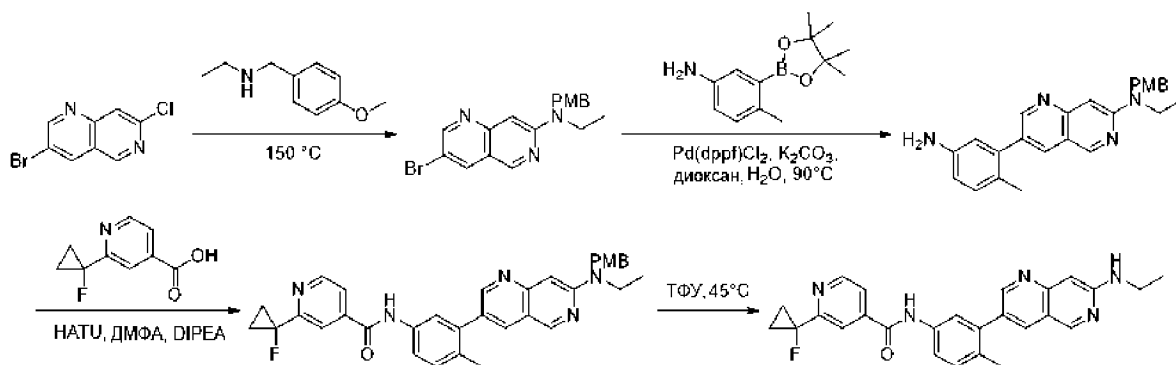


[1038] **Стадия 1.** К раствору 3-(1-цианоциклопропил)бензойной кислоты (30 мг, 0,16 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (73 мг, 0,19 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (60 мг, 0,48 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (42 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (50 мл x 2) и солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/4) с получением 3-(1-цианоциклопропил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)бензамида (50 мг, 0,09 ммоль, 56%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) *m/z* 554 [M+H]⁺

[1039] **Стадия 2.** Смесь 3-(1-цианоциклопропил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)бензамида (50 мг, 0,09 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 3-(1-

цианоциклопропил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)бензамида (26,2 мг, 0,061 ммоль, 68%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,96 – 7,81 (m, 2H), 7,79 – 7,68 (m, 2H), 7,56 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,31 (d, $J = 17,1$ Гц, 3H), 1,82 (q, $J = 4,8$ Гц, 2H), 1,62 (q, $J = 5,1$ Гц, 2H). МС (ИЭР) m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 136. Синтез *N*-(3-(7-(этиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(1-фторциклопропил)изоникотинамида (Соединение 153)



[1040] **Стадия 1.** Раствор 3-бром-7-хлор-1,6-нафтиридина (330 мг, 1,36 ммоль) в *N*-(4-метоксибензил)этанамине (675 г, 4,09 ммоль) перемешивали при 150 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 5/2) с получением 3-бром-*N*-этил-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (240 мг, 0,65 ммоль, 48%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 372,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

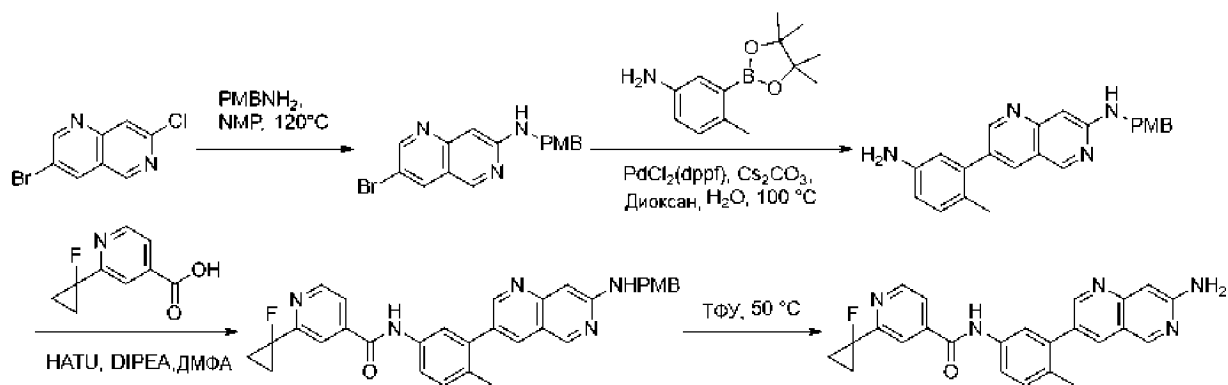
[1041] **Стадия 2.** Раствор 3-бром-*N*-этил-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (100 мг, 0,27 ммоль), 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (75 мг, 0,32 ммоль), дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (22 мг, 0,03 ммоль) и карбоната калия (112 мг, 0,81 ммоль) в воде (1 мл) и диоксане (5 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-этил-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (40 мг, 0,10 ммоль, 35%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1042] **Стадия 3.** В раствор 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-этил-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-

нафтиридин-7-амин (40 мг, 0,10 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (39 мг, 0,30 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксид (57 мг, 0,15 ммоль) и 2-(1-фторциклопропил)изоникотиновую кислоту (18 мг, 0,10 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением *N*-(3-(7-(этил(4-метоксибензил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(1-фторциклопропил)изоникотинамида (60 мг, 0,11 ммоль, 89%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 562,2 $[M+H]^+$

[1043] **Стадия 4.** Смесь *N*-(3-(7-(этил(4-метоксибензил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(1-фторциклопропил)изоникотинамида (60 мг, 0,107 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при 45 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(3-(7-(этиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(1-фторциклопропил)изоникотинамида (13,1 мг, 0,030 ммоль, 28%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,22 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,37-1,43 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,76-7,78 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,63 (s, 1H). МС (ИЭР) m/z 442,2 $[M+H]^+$

Пример 137. Синтез *N*-(3-(7-амино-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(1-фторциклопропил)изоникотинамида (Соединение 154)



[1044] **Стадия 1.** Раствор 3-бром-7-хлор-1,6-нафтиридина (0,33 г, 1,37 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (0,56 г, 4,12 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (2 мл) перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (40 мл) и сушили с получением 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (120 мг, 0,35 ммоль, 27%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 344,0 $[M+H]^+$

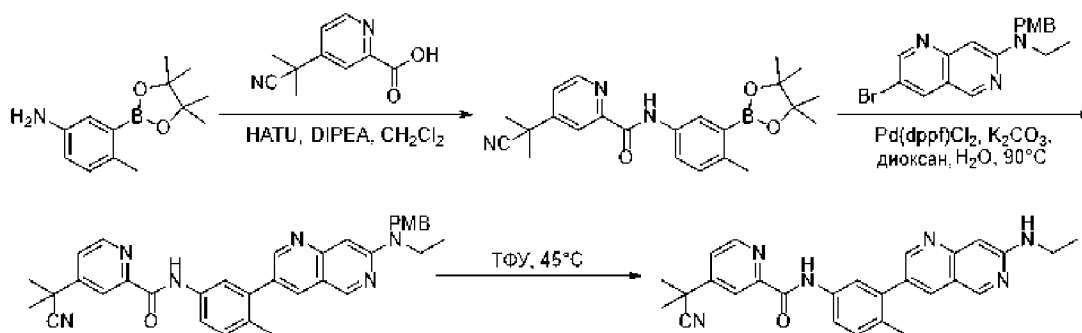
[1045] **Стадия 2.** Смесь 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (180 мг, 0,523 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (43 мг, 0,053 ммоль), карбоната цезия (511 мг, 1,57 ммоль) и 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (158 мг, 0,68 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный метанол/дихлорметан = 1/10) с получением 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (160 мг, 0,43 ммоль, 82%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 371,1 $[M+H]^+$

[1046] **Стадия 3.** Смесь 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (160 мг, 0,43 ммоль), 2-(1-фторциклопропил)изоникотиновой кислоты (78 мг, 0,43 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (490 мг, 1,29 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (166 мг, 1,29 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол/дихлорметан = 1/20) с получением 2-(1-фторциклопропил)-*N*-(3-(7-(4-метоксибензиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида (160 мг, 0,3 ммоль, 70%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 534,0 $[M+H]^+$

[1047] **Стадия 4.** Раствор 2-(1-фторциклопропил)-*N*-(3-(7-(4-метоксибензиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида (160 мг, 0,3 ммоль) в трифторуксусной кислоте (6 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил, В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(3-(7-амино-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(1-фторциклопропил)изоникотинамида

(54,4 мг, 0,13 ммоль, 44%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,81 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,77 (дд, $J = 3,4, 1,8$ Гц, 3H), 7,46 – 7,25 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,42 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,59 (ддд, $J = 19,0, 8,1, 5,1$ Гц, 2H), 1,40 (тд, $J = 8,3, 5,3$ Гц, 2H). МС (ИЭР) m/z 414,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 138. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-(7-(этиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (Соединение 173)



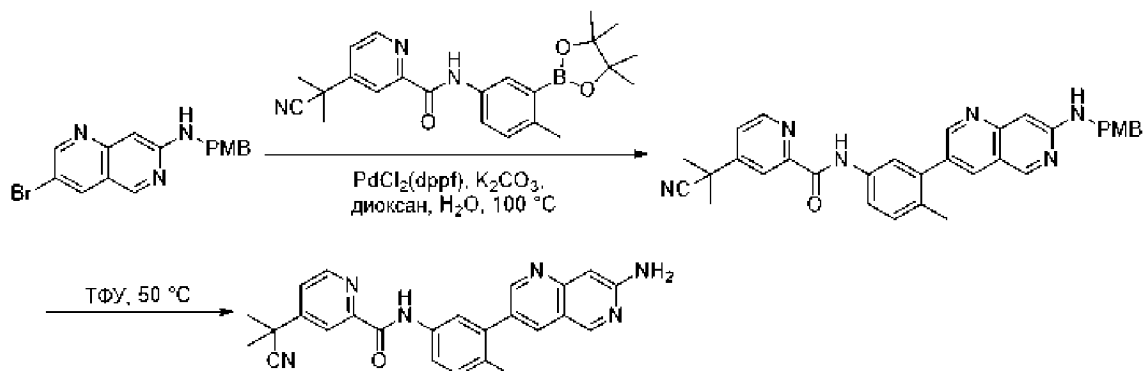
[1048] **Стадия 1.** Смесь 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (480 мг, 2,06 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (391 мг, 2,06 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (1,5 г, 4,12 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,79 г, 6,18 ммоль) в дихлорметане (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиколинамида (600 мг, 1,48 ммоль, 72%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 406,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1049] **Стадия 2.** Раствор 3-бром-*N*-этил-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амин (140 мг, 0,38 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиколинамида (183 мг, 0,45 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II)дихлорида (31 мг, 0,04 ммоль) и карбоната калия (156 мг, 1,13 ммоль) в воде (1 мл) и диоксане (5 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-(7-(этил(4-метоксибензил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (60 мг, 0,11

ммоль, 29%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 517,2 $[M+H]^+$

[1050] **Стадия 3.** Смесь 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-(7-(этил(4-метоксибензил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (60 мг, 0,10 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при 45 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбонат аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-(7-(этиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (7,2 мг, 0,016 ммоль, 15%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,22 (t, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,76 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,87 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,83-7,93 (m, 3H), 8,24 (d, *J* = 18,0 Гц, 2H), 8,80 (q, *J* = 5,2 Гц, 2H), 8,98 (s, 1H), 10,73 (s, 1H). МС (ИЭР) m/z 451,1 $[M+H]^+$

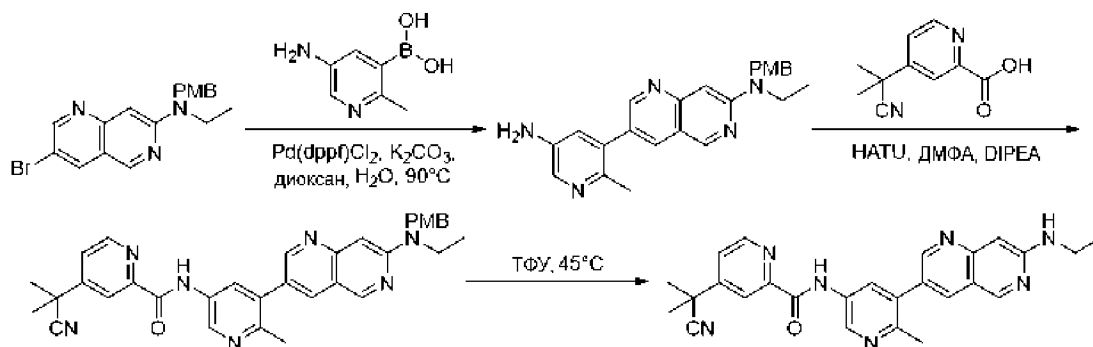
Пример 139. Синтез *N*-(3-(7-амино-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (Соединение 174)



[1051] **Стадия 1.** Смесь 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (120 мг, 0,35 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (29 мг, 0,038 ммоль), карбоната калия (145 мг, 1,05 ммоль) и 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиколинамида (168 мг, 0,42 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный дихлорметан/этилацетат = 1/1) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (180 мг, 0,33 ммоль, 94%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 543,2 $[M+H]^+$

[1052] **Стадия 2.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(3-(7-((4-метоксибензил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)пиколинамида (180 мг, 0,33 ммоль) в трифторуксусной кислоте (6 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(3-(7-амино-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (40 мг, 0,094 ммоль, 28%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 (dd, *J* = 6,2, 3,8 Гц, 2H), 8,25 (dd, *J* = 16,6, 1,9 Гц, 2H), 7,99 – 7,86 (m, 2H), 7,84 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,76 (s, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 423,1 [M+H]⁺

Пример 140. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(5-(7-(этиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 175)



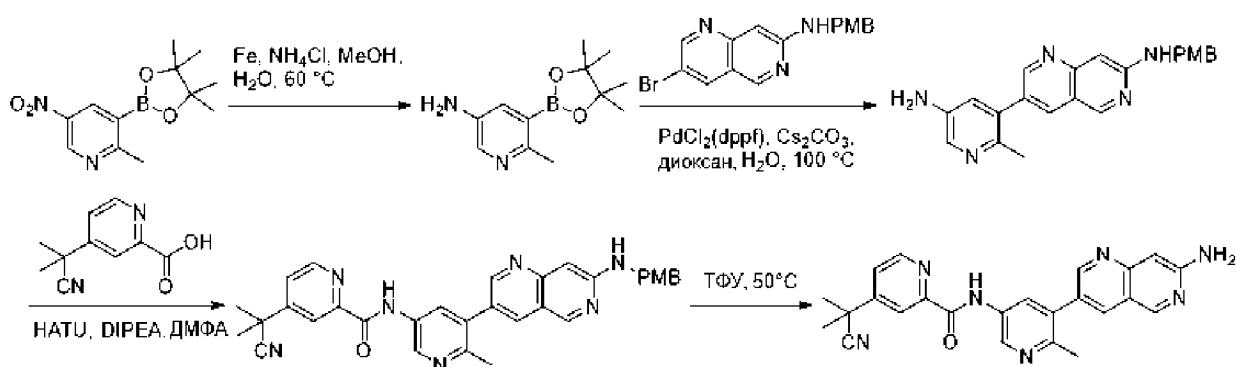
[1053] **Стадия 1.** Раствор 3-бром-*N*-этил-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (100 мг, 0,37 ммоль), (5-амино-2-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (49 мг, 0,32 ммоль), дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (22 мг, 0,03 ммоль) и карбоната калия (112 мг, 0,81 ммоль) в воде (1 мл) и диоксане (5 мл) перемешивали при 90 °С в течение 1 часа в атмосфере аргона. Разбавляли смесь этилацетатом (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-этил-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (80 мг, 0,20 ммоль, 75%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 400,2 [M+H]⁺

[1054] **Стадия 2.** В раствор 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-этил-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (80 мг, 0,20 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (78 мг, 0,60 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (114 мг, 0,30 ммоль) и 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновую кислоту (38 мг, 0,20 ммоль) при комнатной

температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл x 3), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(5-(7-(этил(4-метоксибензил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)пиколинамида (100 мг, 0,175 ммоль, 87%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 572,2 $[M+H]^+$

[1055] **Стадия 3.** Смесь 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(5-(7-(этил(4-метоксибензил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)пиколинамида (100 мг, 0,175 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при 45 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил, В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(5-(7-(этиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)пиколинамида (36,6 мг, 0,081 ммоль, 46%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,22 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,77 (с, 6H), 2,50 (с, 3H), 3,34 (с, 2H), 6,68 (с, 1H), 6,93 (т, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 5,0$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J_1 = 2,4$ Гц, $J_2 = 6,0$ Гц, 3H), 8,81-8,85 (м, 2H), 8,99 (с, 1H), 9,05 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 11,00 (с, 1H). МС (ИЭР) m/z 452,2 $[M+H]^+$

Пример 141. Синтез *N*-(5-(7-амино-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (Соединение 176)



[1056] **Стадия 1.** Смесь 2-метил-5-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,2 г, 4,54 ммоль), железа (1 г, 18,4 ммоль) и хлорида аммония (488 мг, 9,2 ммоль) в метаноле (6 мл) и воде (6 мл) перемешивали при 60 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом (30 мл). Фильтрат концентрировали с получением 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

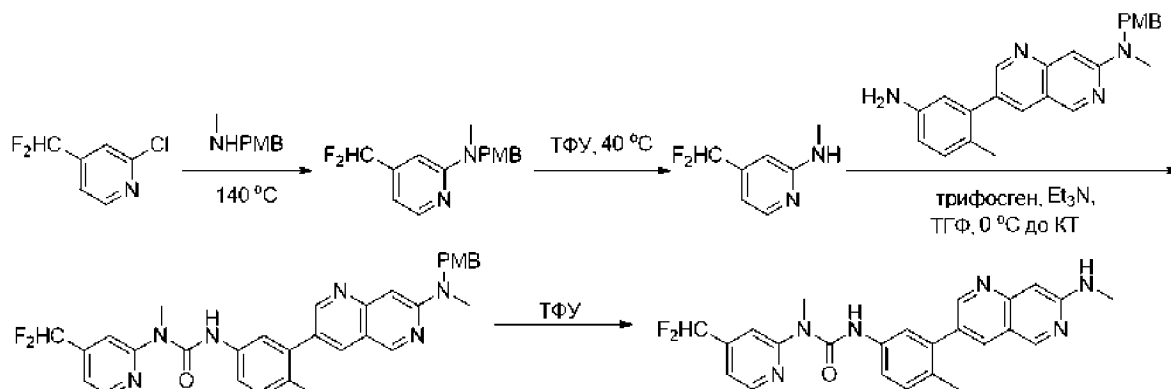
ил)пиридин-3-амина (1 г, 4,27 ммоль, 94%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 235,1 [M+H]⁺

[1057] **Стадия 2.** Смесь 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амина (235 мг, 1 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II)дихлорметана (36 мг, 0,044 ммоль), карбоната цезия (427 мг, 1,31 ммоль) и 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (150 мг, 0,437 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный метанол/дихлорметан = 1/10) с получением 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (100 мг, 0,27 ммоль, 61%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 372,1 [M+H]⁺

[1058] **Стадия 3.** Смесь 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-1,6-нафтиридин-7-амина (100 мг, 0,27 ммоль), 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновой кислоты (51 мг, 0,27 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (153 мг, 0,405 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (104 мг, 0,81 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол/дихлорметан = 1/20) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(5-(7-((4-метоксибензил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)пиколинамида (120 мг, 0,22 ммоль, 82%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 544,2 [M+H]⁺

[1059] **Стадия 4.** Раствор 4-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(5-(7-((4-метоксибензил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)пиколинамида (120 мг, 0,22 ммоль) в трифторуксусной кислоте (6 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(5-(7-амино-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-4-(2-цианопропан-2-ил)пиколинамида (41,8 мг, 0,099 ммоль, 45%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (dd, *J* = 12,3, 3,7 Гц, 2H), 8,30 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Гц, 3H), 7,86 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,44 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,77 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 424,2 [M+H]⁺

Пример 142. Синтез 1-(4-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1-метил-3-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (Соединение 189)



[1060] **Стадия 1.** Раствор 2-хлор-4-(дифторметил)пиридина (450 мг, 2,76 ммоль) в 1-(4-метоксифенил)-*N*-метилметанамина (4 мл) перемешивали при 140 °С в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/1) с получением 4-(дифторметил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метилпиридин-2-амина (0,40 г, 1,44 ммоль, 52%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 279,1 [M+H]⁺

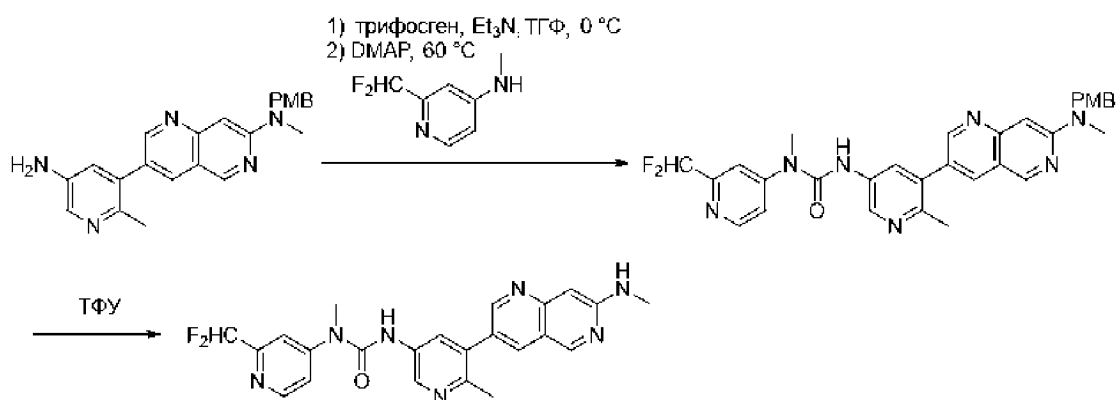
[1061] **Стадия 2.** Смесь 4-(дифторметил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метилпиридин-2-амина (150 мг, 0,54 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 100% этилацетат) с получением 4-(дифторметил)-*N*-метилпиридин-2-амина (80 мг, 0,51 ммоль, 94%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 159,1 [M+H]⁺

[1062] **Стадия 3.** В раствор 4-(дифторметил)-*N*-метилпиридин-2-амина (60 мг, 0,38 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли триэтиламин (115 мг, 1,14 ммоль) и трифосген (56 мг, 0,19 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 30 минут добавляли 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (146 мг, 0,38 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 3/2) с получением 1-(4-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-1-метилмочевины (46 мг, 0,08 ммоль, 21%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 568,7 [M+H]⁺

[1063] **Стадия 4.** Смесь 1-(4-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-1-метилмочевины (46 мг, 0,08 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза:

А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 1-(4-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1-метил-3-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (23,5 мг, 0,052 ммоль, 67%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,47 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,80 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,58-7,55 (м, 3H), 7,31-7,29 (м, 2H), 7,10 (т, $J = 55,5$ Гц, 1H), 6,90-6,87 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,87 (д, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,26 (с, 3H). МС (ИЭР) m/z 449,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 143. Синтез 1-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-1-метил-3-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)мочевины (Соединение 190)

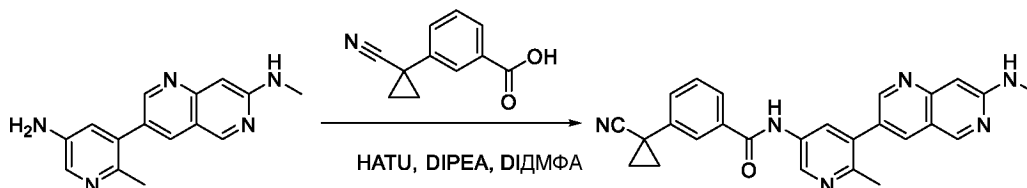


[1064] **Стадия 1.** Добавляли 2-(дифторметил)-*N*-метилпиридин-4-амин (40 мг, 0,25 ммоль) в раствор трифосгена (74 мг, 0,25 ммоль) и триэтиламина (0,1 мл) в тетрагидрофуране (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем добавляли 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (80 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 1-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-3-(5-(7-(4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-1-метилмочевины (50 мг, 0,087 ммоль, 41%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1065] **Стадия 2.** Перемешивали 1-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-3-(5-(7-(4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-1-метилмочевину (50 мг, 0,087 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 1-(2-

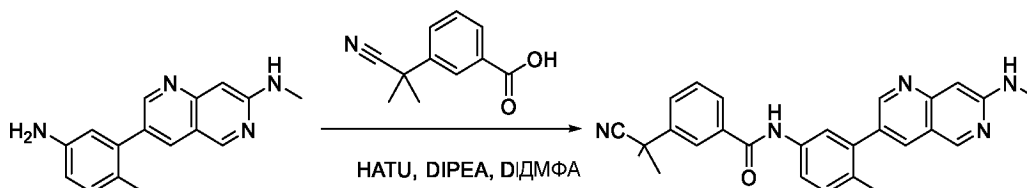
(дифторметил)пиридин-4-ил)-1-метил-3-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)мочевины (15 мг, 0,033 ммоль, 38%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,10-6,94 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,43 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,91 (d, $J = 4,7$ Гц, 3H), 2,37 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 450,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 144. Синтез 3-(1-цианоциклопропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамида (Соединение 191)



[1066] К раствору 3-(1-цианоциклопропил)бензойной кислоты (30 мг, 0,16 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (73 мг, 0,19 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (60 мг, 0,48 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (42 мг, 0,16 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (50 мл x 2) и солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/4) с получением 3-(1-цианоциклопропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамида (50 мг, 0,09 ммоль, 56%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,96 – 7,81 (m, 2H), 7,79 – 7,68 (m, 2H), 7,56 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,31 (d, $J = 17,1$ Гц, 3H), 1,82 (q, $J = 4,8$ Гц, 2H), 1,62 (q, $J = 5,1$ Гц, 2H). МС (ИЭР) m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

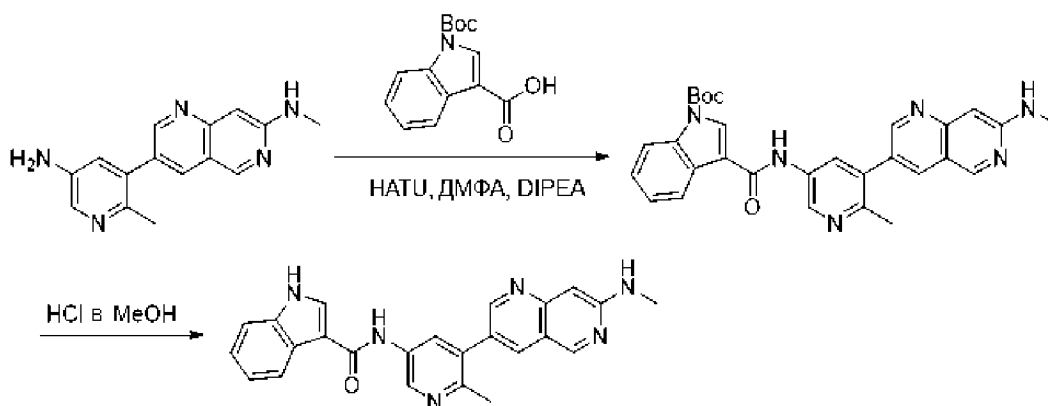
Пример 145. Синтез 3-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)бензамида (Соединение 193)



[1067] Раствор 3-(2-цианопропан-2-ил)бензойной кислоты (30 мг, 0,16 ммоль), 3-(5-амино-

2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (33,5 мг, 0,13 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (91,2 мг, 0,24 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (61,9 мг, 0,48 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 3-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)бензамида (11,2 мг, 0,025 ммоль, 16%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 – 8,85 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 16,6, 10,6 Гц, 3H), 7,81 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,56 (m, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,03 (d, *J* = 5,3 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 5,5 Гц, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 436,0 [M+H]⁺

Пример 146. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-индол-3-карбоксамида (Соединение 194)

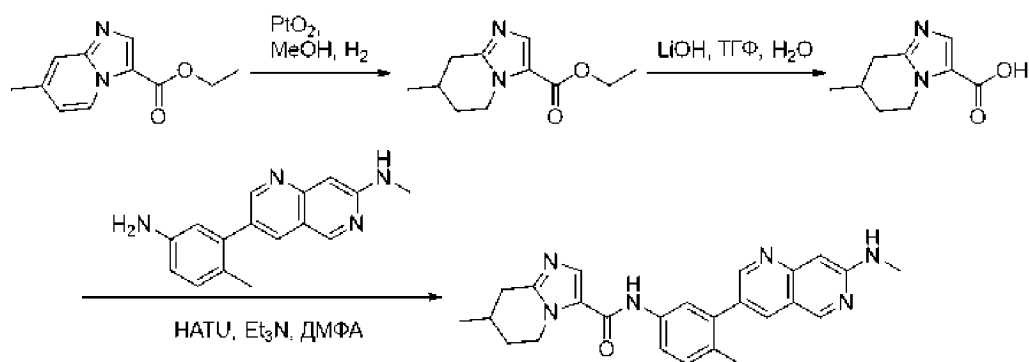


[1068] **Стадия 1.** Смесь 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,18 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (50 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (84 мг, 0,22 ммоль), *N,N*-диметилформамида (10 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *tert*-бутил-3-((6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-1*H*-индол-1-карбоксилата (70 мг, 0,13 ммоль, 72%). МС (ИЭР) *m/z* 508 [M+H]⁺

[1069] **Стадия 2.** Смесь *tert*-бутил-3-((6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-1*H*-индол-1-карбоксилата (50 мг, 0,10 ммоль) и хлороводорода в растворе метанола (3 М, 5 мл) перемешивали при комнатной температуре

в течение 1 часа и затем реакционную смесь концентрировали. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (30 мг, 0,13 ммоль, 70%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,81 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,91 – 8,84 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 8,20 (dd, $J = 10,1, 5,0$ Гц, 2H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 2H), 6,95 (q, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,54 – 2,44 (m, 3H). МС (ИЭР) m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 147. Синтез 7-метил-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 195)



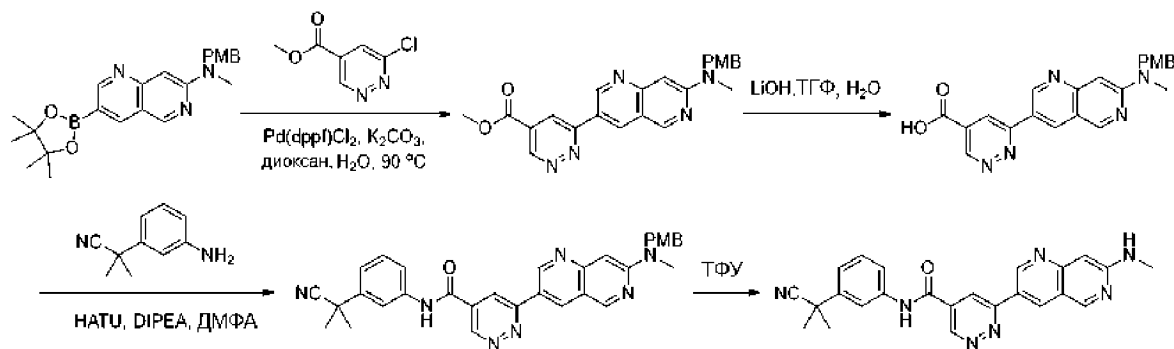
[1070] **Стадия 1.** В раствор этил-7-метилимидазол[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (50 мг, 0,25 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли оксид платины(IV) (6 мг, 0,025 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода. Полученную смесь отфильтровано. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/1) с получением этил-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (48 мг, 0,23 ммоль, 92%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 209,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1071] **Стадия 2.** Смесь этил-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (48 мг, 0,23 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (29 мг, 0,69 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и подкисляли хлористоводородной кислотой до pH = 5. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали с получением 7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (32 мг, 0,18 ммоль, 77%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 181,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1072] **Стадия 3.** Раствор 7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-

карбоновой кислоты (32 мг, 0,18 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (48 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (205 мг, 0,54 ммоль) и триэтиламина (0,1 мл) в *N,N*-диметилформа́миде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 7-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазол[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид (18,6 мг, 0,04 ммоль, 24%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,78 (dd *J* = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,17 – 4,10 (м, 1H), 3,98 – 3,90 (м, 1H), 2,92 (dd, *J* = 16,3, 4,8 Гц, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,7 Гц, 3H), 2,38 (dd *J* = 16,5, 10,5 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,07 – 1,93 (м, 2H), 1,62 (ddd, *J* = 24,2, 11,1, 5,5 Гц, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 427,3 [M+H]⁺

Пример 148. Синтез *N*-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-6-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид (Соединение 196)



[1073] **Стадия 1.** Смесь метил-6-хлорпиридазин-4-карбоксилата (212 мг, 1,23 ммоль), *N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-нафтиридин-7-амина (500 мг, 1,23 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (106 мг, 0,13 ммоль) и карбоната калия (340 мг, 2,46 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением метил-6-(7-((4-

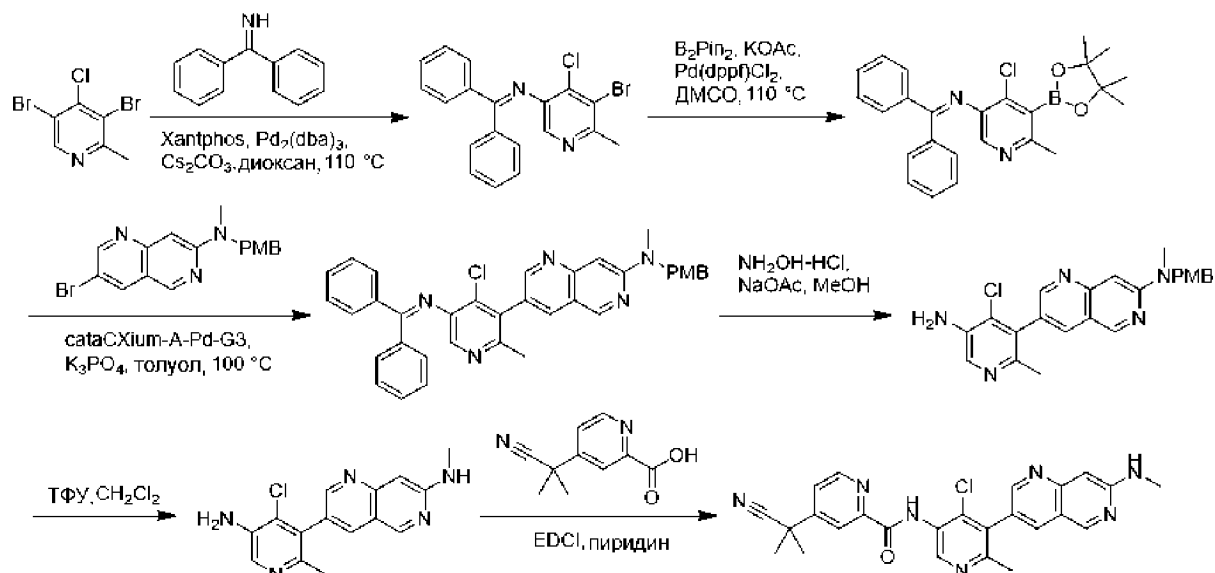
метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксилата (400 мг, 1,32 ммоль, 53%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 416,1 $[M+H]^+$

[1074] **Стадия 2.** Раствор метил-6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксилата (100 мг, 0,24 ммоль) и гидроксида лития (67 мг, 1,20 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (2 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл), доводили до $pH = 3$ путем медленного добавления 1 н. хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением 6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (80 мг, 0,20 ммоль, 83%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 402,1 $[M+H]^+$

[1075] **Стадия 3.** Смесь 6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (30 мг, 0,18 ммоль), 2-(3-аминофенил)-2-метилпропаннитрила (30 мг, 0,19 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (84 мг, 0,22 ммоль), *N,N*-диметилформамида (10 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид (25 мг, 0,046 ммоль, 26%). МС (ИЭР) m/z 544,2 $[M+H]^+$

[1076] **Стадия 4.** Смесь *N*-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид (25 мг, 0,046 ммоль) и трифторуксусной кислоты (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-6-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид (13 мг, 0,03 ммоль, 66%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,90 (s, 1H), 9,63 (dd, $J = 19,0, 1,9$ Гц, 1H), 9,10 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 8,79 (d, $J = 1,8$ Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,90 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 1,72 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 424,0 $[M+H]^+$

Пример 149. Синтез *N*-[4-хлор-6-метил-5-[7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил]-3-пиридил]-4-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (Соединение 197)



[1077] **Стадия 1.** В раствор 3,5-дибром-4-хлор-2-метилпиридина (3,0 г, 10,5 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли дифенилметанимин (1,91 г, 10,5 ммоль), Xantphos (608 мг, 1,05 ммоль), трис(дифенилиденацетон)дипалладий (481 мг, 525 мкмоль) и карбонат цезия (10,3 г, 31,5 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением *N*-(5-бром-4-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимина (3 г, 7,78 ммоль, 74%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 387,1 $[M+H]^+$

[1078] **Стадия 2.** К раствору *N*-(5-бром-4-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимина (2,5 г, 6,48 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавляли ацетат калия (1,91 г, 19,5 ммоль), дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (474 мг, 648 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (8,23 г, 32,4 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 8 часов в атмосфере азота. Затем смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 3/1) с получением *N*-[4-хлор-6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-пиридил]-1,1-дифенилметанимина (1,3 г, 2,97 ммоль, 46%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 433,1 $[M+H]^+$

[1079] **Стадия 3.** К раствору *N*-[4-хлор-6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-пиридил]-1,1-дифенилметанимина (350 мг, 808 мкмоль) и 3-бром-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (348 мг, 971 мкмоль) в толуоле (5 мл) добавляли метансульфонат [(ди(1-адамантил)-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (29,5 мг, 40,4 мкмоль) и трехосновный фосфат калия (1,5 М, 1,62 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа и затем перемешивали при 100 °С в течение

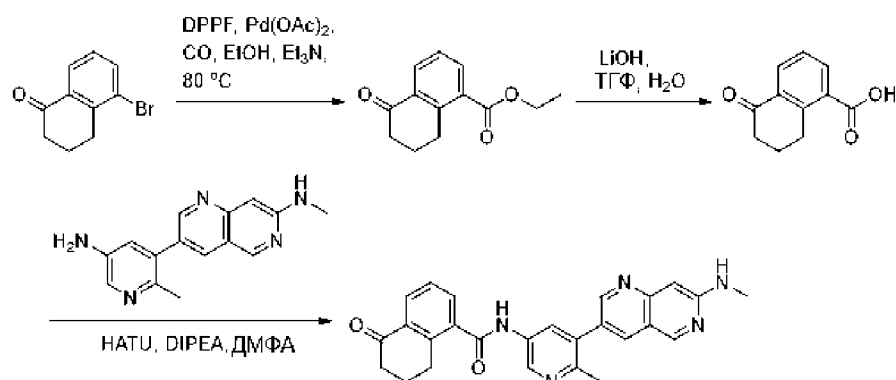
12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/1) с получением 3-[5-(бензгидрилиденамино)-4-хлор-2-метил-3-пиридил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (0,32 г, 493 мкмоль, 61%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 584,2 $[M+H]^+$

[1080] **Стадия 4.** К раствору 3-[5-(бензгидрилиденамино)-4-хлор-2-метил-3-пиридил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (0,3 г, 513 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (53,5 мг, 770 мкмоль) и ацетат натрия (126 мг, 1,54 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/1) с получением 3-(5-амино-4-хлор-2-метил-3-пиридил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (200 мг, 471 мкмоль, 92%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 420,3 $[M+H]^+$

[1081] **Стадия 5.** К раствору 3-(5-амино-4-хлор-2-метил-3-пиридил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (170 мг, 405 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,5 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% муравьиной кислоты) с получением 3-(5-амино-4-хлор-2-метил-3-пиридил)-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (130 мг, 338 мкмоль, 84%, FA) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 300,1 $[M+H]^+$

[1082] **Стадия 6.** К раствору 4-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоновой кислоты (143 мг, 751 мкмоль) в пиридине (3 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (144 мг, 752 мкмоль) и 3-(5-амино-4-хлор-2-метил-3-пиридил)-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (130 мг, 376 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 150 x 25 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (муравьиная кислота), В: ацетонитрил; В%: от 28% до 58% за 10 мин.) с получением N-[4-хлор-6-метил-5-[7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил]-3-пиридил]-4-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-2-карбоксамид (18,4 мг, 38,6 мкмоль, 10%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,72 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,00 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,89 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,79 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 472,0 $[M+H]^+$

Пример 150. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоксамид (Соединение 198)



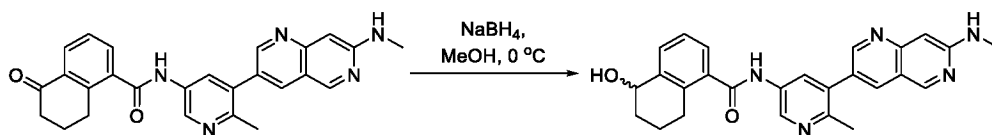
[1083] **Стадия 1.** Смесь 5-бром-3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-она (500 мг, 2,22 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (246 мг, 0,44 ммоль), ацетата палладия (II) (49 мг, 0,22 ммоль) и триэтиламина (2 мл) в этаноле (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат в петролейном эфире от 0% до 20%) с получением этил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоксилата (460 мг, 2,10 ммоль, 95%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 219,1 $[M+H]^+$

[1084] **Стадия 2.** Моногидрат гидроксида лития (144 мг, 3,44 ммоль) и воду (1 мл) добавляли к раствору этил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоксилата (150 мг, 0,69 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл) и органический слой отбрасывали. Водную фазу подкисляли с использованием 1 н. хлористого водорода до $pH = 3$ и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоновой кислоты (130 мг, неочищенная) в виде бесцветного масла, которое применяли без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 191,1 $[M+H]^+$

[1085] **Стадия 3.** К раствору 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоновой кислоты (100 мг, неочищенная) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламина (102 мг, 0,79 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (240 мг, 0,63 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин., затем добавляли 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-

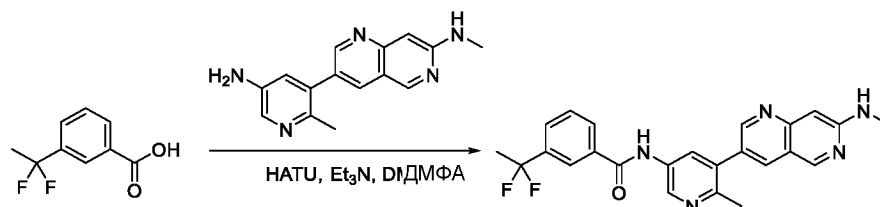
нафтиридин-7-амин (167 мг, 0,63 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов. Полученный раствор вливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол в дихлорметане от 0% до 10%) с получением неочищенного соединения (138 мг, 0,32 ммоль, 45%). Очищали примерно 15 мг неочищенного продукта с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбонат аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоксамид (6,8 мг) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,72 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,06 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,88 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,05 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H). МС (ИЭР) *m/z* 438,1 [M+H]⁺

Пример 151. Синтез 5-гидрокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоксамид (Соединение 199)



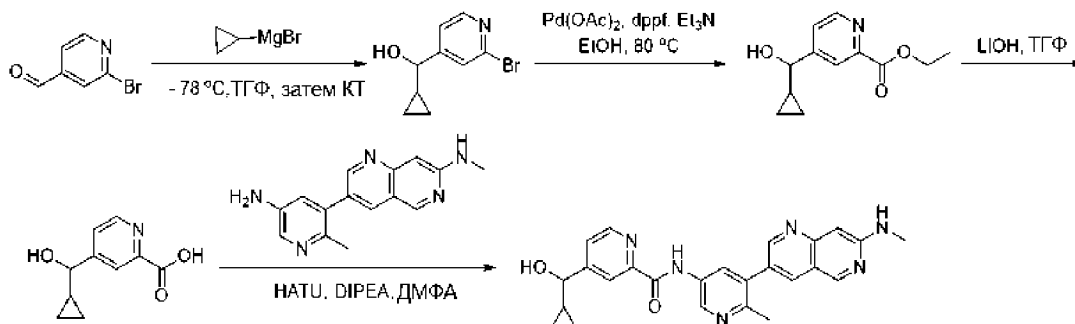
[1086] В раствор *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоксамид (100 мг, 0,23 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли боргидрид натрия (9 мг, 0,23 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 15 минут реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония (5 мл) при 0 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 5-гидрокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоксамид (40,0 мг, 0,09 ммоль, 40%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,85-8,01 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,84-2,70 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H). МС (ИЭР) *m/z* 440,1 [M+H]⁺

Пример 152. Синтез 3-(1,1-дифторэтил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамида (Соединение 200)



[1087] Раствор 3-(1,1-дифторэтил)бензойной кислоты (45 мг, 0,24 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (64 мг, 0,24 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (274 мг, 0,72 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-(1,1-дифторэтил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамида (42,1 мг, 0,10 ммоль, 41%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,3 Гц, 2H), 8,13 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,04 (t, *J* = 18,9 Гц, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 434,1 [*M*+*H*]⁺

Пример 153. Синтез 4-(циклопропил(гидрокси)метил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 201)



[1088] **Стадия 1.** В раствор 2-бромизоникотинальдегида (1200 мг, 6,49 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли бромид циклопропилмагния (13 мл) при -78 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлористого аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением (2-бромпиридин-4-ил)(циклопропил)метанола (800 мг, 3,52 ммоль, 54%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) *m/z* 228 [*M*+*H*]⁺

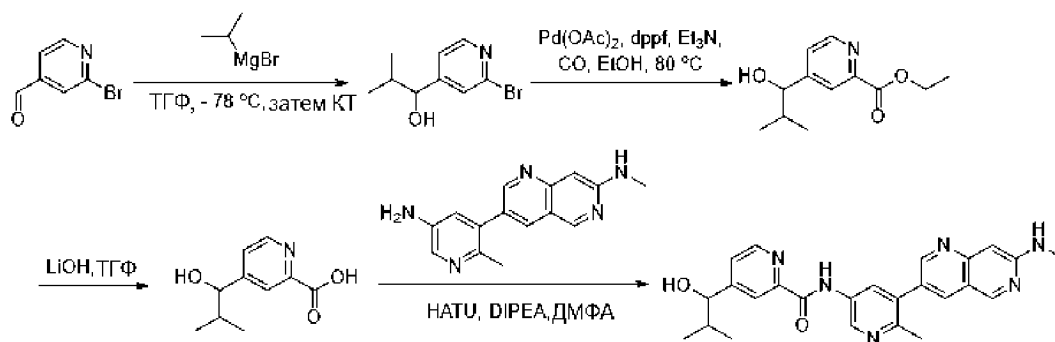
[1089] **Стадия 2.** Раствор (2-бромпиридин-4-ил)(циклопропил)метанола (800 мг, 3,52

ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (193 мг, 0,35 ммоль), ацетата палладия (II) (77 мг, 0,35 ммоль) и триэтиламина (1000 мг, 10,56 ммоль) в этаноле (30 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-4-(циклопропил(гидрокси)метил)пиколината (400 мг, 1,81 ммоль, 51%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 222 $[M+H]^+$

[1090] **Стадия 3.** Смесь этил-4-(циклопропил(гидрокси)метил)пиколината (200 мг, 0,91 ммоль) и гидроксида лития (76 мг, 1,82 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2) и органические слои отбрасывали. Водный слой доводили до pH = 4 с помощью хлористоводородной кислоты (6 н.) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы с получением 4-(циклопропил(гидрокси)метил)пиколиновой кислоты (70 мг, 0,36 ммоль, 40%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 194 $[M+H]^+$

[1091] **Стадия 4.** Смесь 4-(циклопропил(гидрокси)метил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (50 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (68 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 4-(циклопропил(гидрокси)метил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (30 мг, 0,068 ммоль, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 9,02 (d, *J* = 23,6 Гц, 1H), 8,99 – 8,96 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,62 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,7 Гц, 3H), 2,59 (d, *J* = 68,1 Гц, 3H), 1,05 (dd, *J* = 16,9, 9,7 Гц, 1H), 0,48 – 0,46 (m, 4H). МС (ИЭР) m/z 441 $[M+H]^+$

Пример 154. Синтез 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 202)



[1092] **Стадия 1.** В раствор 2-бромизоникотинальдегида (1200 мг, 6,49 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли бромид изопропилмагния (1 М в тетрагидрофуране, 13 мл, 13 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлористого аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 1-(2-бромпиридин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола (800 мг, 3,52 ммоль, 54%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1093] **Стадия 2.** Раствор 1-(2-бромпиридин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола (800 мг, 3,52 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (193 мг, 0,35 ммоль), ацетата палладия(II) (77 мг, 0,35 ммоль) и триэтиламина (1000 мг, 10,56 ммоль) в этаноле (30 мл) перемешивали при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиколината (400 мг, 1,81 ммоль, 51%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$

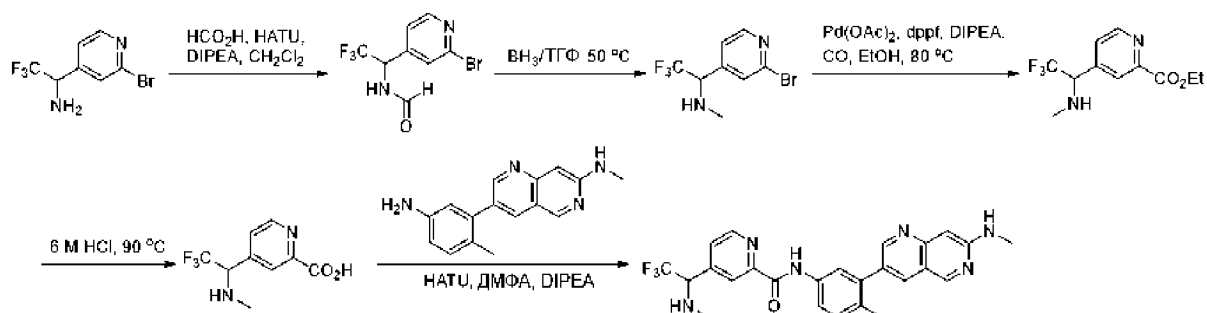
[1094] **Стадия 3.** Смесь этил-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиколината (200 мг, 0,91 ммоль) и гидроксида лития (76 мг, 1,82 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические слои отбрасывали. Водный слой доводили до pH = 4 с помощью хлористоводородной кислоты (6 н.) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы с получением 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиколиновой кислоты (70 мг, 0,36 ммоль, 40%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1095] **Стадия 4.** Смесь 4-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (50 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (68 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль)

в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением

4-(1-гидрокси-2-метилпропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (30 мг, 0,068 ммоль, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 9,02 (d, *J* = 23,6 Гц, 1H), 8,99 – 8,96 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,62 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,7 Гц, 3H), 2,59 (d, *J* = 68,1 Гц, 3H), 1,05 (dd, *J* = 16,9, 9,7 Гц, 1H), 0,66 – 0,24 (m, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 443 [M+H]⁺

Пример 155. Синтез *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2,2,2-трифтор-1-(метиламино)этил)пиколинамида (Соединение 203)



[1096] **Стадия 1.** Раствор муравьиной кислоты (1,42 г, 31 ммоль), 1-(2-бромпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амина (800 мг, 3,1 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (3,02 г, 9,3 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,2 г, 9,3 ммоль) в дихлорметане (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением *N*-(1-(2-бромпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторэтил)формамида (300 мг, 1,06 ммоль, 34%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) *m/z* 282,9 [M+H]⁺

[1097] **Стадия 2.** В раствор *N*-(1-(2-бромпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторэтил)формамида (300 мг, 1,06 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляли боран в тетрагидрофуране (1 М, 11,7 мл, 11,66 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 8 часов. Реакционную смесь гасили водным раствором хлористого аммония (20 мл) и разбавляли этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный

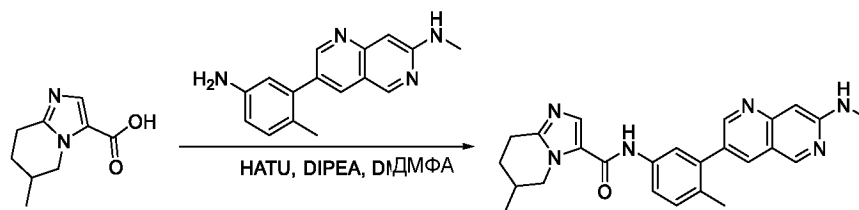
эфир/этилацетат = 1/1) с получением 1-(2-бромпиридин-4-ил)-2,2,2-трифтор-*N*-метилэтан-1-амина (80 мг, 0,30 ммоль, 28%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 271,0 [M+H]⁺

[1098] **Стадия 3.** Смесь 1-(2-бромпиридин-4-ил)-2,2,2-трифтор-*N*-метилэтан-1-амина (150 мг, 0,56 ммоль), ацетата палладия(II) (9 мг, 0,0371 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (10 мг, 0,0185 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,5 мл) в этаноле (20 мл) перемешивали при 80 °С в течение 12 часов под защитой монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением этил-4-(2,2,2-трифтор-1-(метиламино)этил)пиколината (50 мг, 0,19 ммоль, 34%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 264,1 [M+H]⁺

[1099] **Стадия 4.** Раствор этил-4-(2,2,2-трифтор-1-(метиламино)этил)пиколината (50 мг, 0,19 ммоль) в 6 М водном гидрохлориде (5 мл) перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением 4-(2,2,2-трифтор-1-(метиламино)этил)пиколиновой кислоты (20 мг, 0,085 ммоль, 45%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 235,0 [M+H]⁺

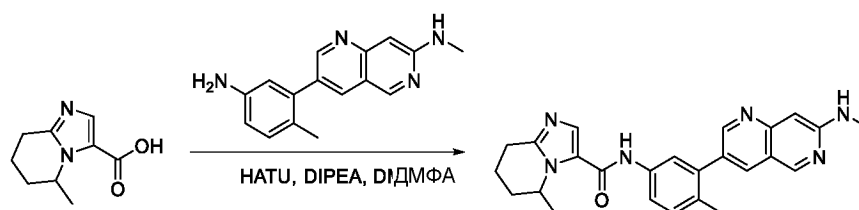
[1100] **Стадия 5.** Раствор 4-(2,2,2-трифтор-1-(метиламино)этил)пиколиновой кислоты (20 мг, 0,085 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (23 мг, 0,085 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (65 мг, 0,17 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,1 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(2,2,2-трифтор-1-(метиламино)этил)пиколинамида (10 мг, 0,021 ммоль, 25%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,73 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,80 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H), 8,31 (s, 2 H), 7,93-7,88 (m, 2 H), 7,79 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,98-6,97 (m, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 2,88 (d, *J* = 4,0 Гц, 3H), 2,33 (s, 1 H), 2,07 (s, 3 H). МС (ИЭР) m/z 481,0 [M+H]⁺

Пример 156. Синтез 6-метил-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 204)



[1101] К раствору 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (59 мг, 0,22 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (86 мг, 0,67 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (127 мг, 0,33 ммоль) и 6-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазол[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновую кислоту (40 мг, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 6-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид (29,6 мг, 0,069 ммоль, 31%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,04 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,46-1,53 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 13,5 Гц, 1H), 2,02 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 5,0 Гц, 4H), 3,60 (t, *J* = 13,0 Гц, 1H), 4,51 (dd, *J*₁ = 5,5 Гц, *J*₂ = 13,5 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,89 (q, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 7,65 (dd, *J*₁ = 2,0 Гц, *J*₂ = 8,25 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,93 (s, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 427,3 [M+H]⁺

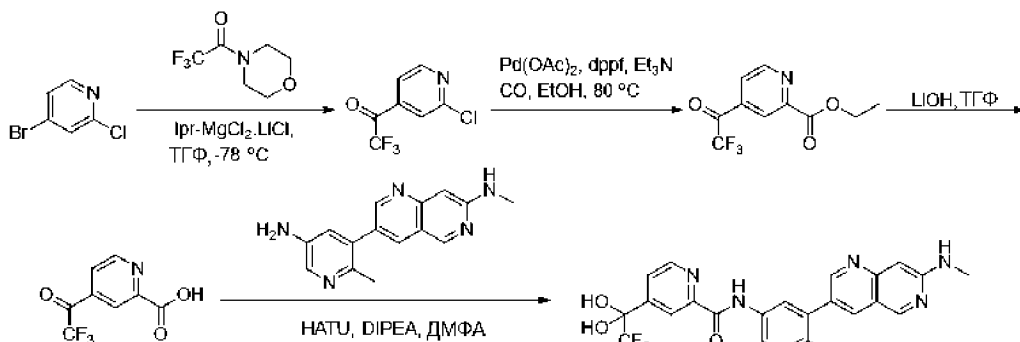
Пример 157. Синтез 5-метил-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 205)



[1102] К раствору 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (81 мг, 0,31 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (180,3 мг,

1,32 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (250,8 мг, 0,66 ммоль) и 5-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазол[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновую кислоту (80 мг, 0,44 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и солевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид (4,9 мг, 0,012 ммоль, 2,7%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,07 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J = 31,0$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 4,3$ Гц, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (d, $J = 40,9$ Гц, 2H), 1,83 (d, $J = 9,7$ Гц, 2H), 1,33 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 158. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)пиколинамида (Соединение 206)



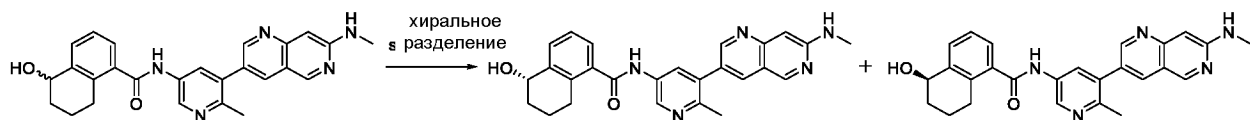
[1103] **Стадия 1.** В раствор 4-бром-2-хлорпиридина (1200 мг, 6,49 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли комплекс хлорида изопропилмагния и хлорида лития (1,3 М в тетрагидрофуране, 5 мл, 6,5 ммоль) при -78 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем добавляли 2,2,2-трифтор-1-морфолиноэтан-1-он (200 мг, 1,0 ммоль) и дополнительно перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлористого аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (800 мг, 3,52 ммоль, 54%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1104] **Стадия 2.** Раствор 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (800 мг, 3,52 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (193 мг, 0,35 ммоль), ацетата палладия (II) (77 мг, 0,35 ммоль) и триэтиламина (1000 мг, 10,56 ммоль) в этаноле (30 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиколината (400 мг, 1,81 ммоль, 51%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 248 $[M+H]^+$

[1105] **Стадия 3.** Смесь этил-4-(2,2,2-трифторацетил)пиколината (200 мг, 0,91 ммоль) и гидроксида лития (76 мг, 1,82 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2) и органические слои отбрасывали. рН водного слоя доводили до 4 с помощью соляной кислоты (6 н.) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы с получением 4-(2,2,2-трифторацетил)пиколиновой кислоты (70 мг, 0,36 ммоль, 40%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 220 $[M+H]^+$

[1106] **Стадия 4.** Смесь 4-(2,2,2-трифторацетил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (50 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (68 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)пиколинамида (30 мг, 0,068 ммоль, 45%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (dd, *J* = 7,9, 3,7 Гц, 2H), 8,33 (dd, *J* = 9,9, 7,1 Гц, 3H), 8,13 (s, 2H), 7,86 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,55 (m, 3H). МС (ИЭР) m/z 485 $[M+H]^+$

Пример 159. Синтез (*S*)-5-гидрокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоксамид и (*R*)-5-гидрокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоксамид (Соединения 207 и 208)



[1107] Энантиомеры

5-гидрокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-

тетрагидронафталин-1-карбоксамид (40 мг, 0,09 ммоль) разделяли с помощью хиральной СЖХ (Инструмент: SFC-150 (Waters); Колонка: OZ 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% аммиака в метаноле) = 45/55; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 2,2 мин.), который произвольно обозначали как (*S*)-5-гидрокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-

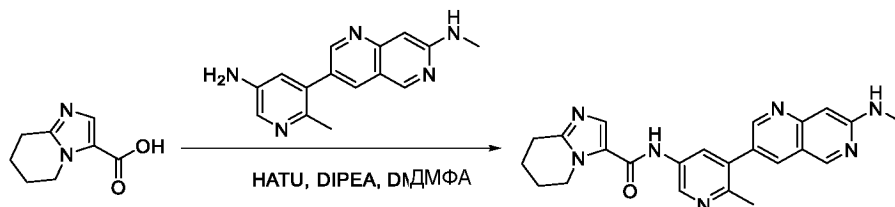
тетрагидронафталин-1-карбоксамид (8,0 мг, 0,02 ммоль), в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,25 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,61 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H).

МС (ИЭР) *m/z* 440,1 [M+H]⁺;

и второго элюированного энантиомера (время удерживания 4,5 мин.), который произвольно обозначали как (*R*)-5-гидрокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоксамид (8,2 мг, 0,002 ммоль), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,81 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,25 (br s, 1H), 4,62-4,60 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,84-2,72 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 2H). МС (ИЭР) *m/z* 440,1 [M+H]⁺

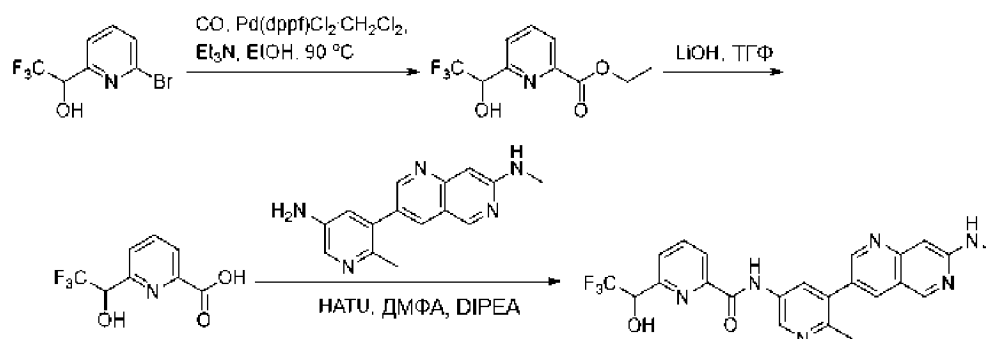
Пример 160. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 209)



[1108] Смесь 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (50 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (68 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24

часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазол[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (30 мг, 0,068 ммоль, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,01 (d, *J* = 17,5 Гц, 1H), 8,83 (dd, *J* = 14,7, 2,4 Гц, 2H), 8,30 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,95 (q, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,24 (t, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,93 (dd, *J* = 44,8, 19,8 Гц, 3H), 2,80 (t, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,54 – 2,44 (m, 3H), 1,93 (t, *J* = 18,2 Гц, 2H), 1,87 – 1,62 (m, 2H). МС (ИЭР) *m/z* 414 [M+H]⁺

Пример 161. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамида (Соединение 210)



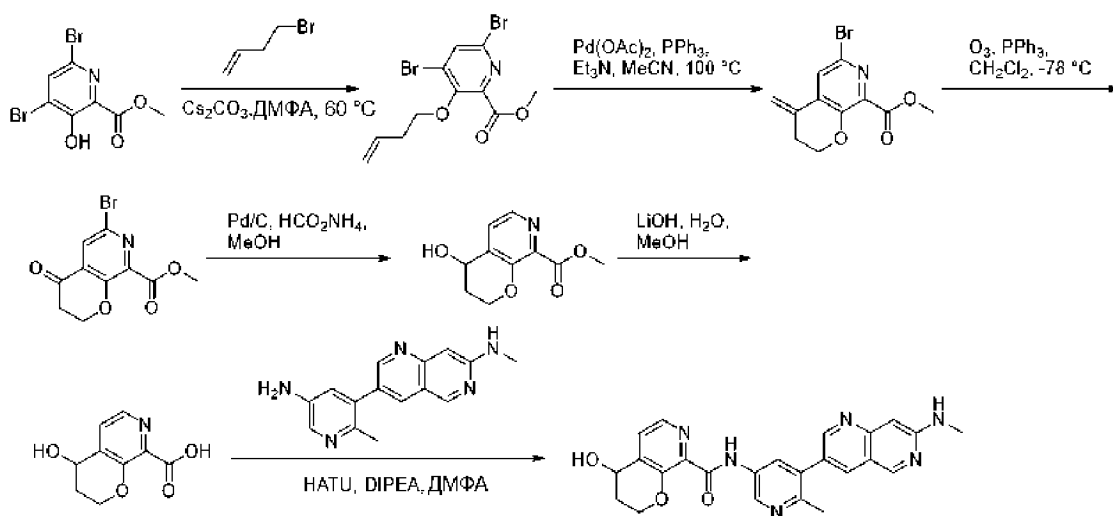
[1109] **Стадия 1.** Раствор 1-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (280 мг, 1,09 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (90 мг, 0,11 ммоль) и триэтиламина (330 мг, 3,27 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток гасили водой (15 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколината (200 мг, 0,80 ммоль, 74%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 250 [M+H]⁺

[1110] **Стадия 2.** Смесь этил-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколината (200 мг, 0,80 ммоль) и гидроксида лития (61 мг, 1,6 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2) и органические слои отбрасывали. pH водного слоя доводили до 4 с помощью соляной кислоты (6 н.) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы с получением 6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколиновой кислоты (150 мг, 0,68 ммоль, 85%) в виде коричневого твердого

вещества. МС (ИЭР) m/z 222 $[M+H]^+$

[1111] **Стадия 3.** Смесь 6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколиновой кислоты (30 мг, 0,14 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (36 мг, 0,14 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (106 мг, 0,28 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (54 мг, 0,42 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиколинамида (18 мг, 0,038 ммоль, 27%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 9,03-9,01 (m, 2H), 8,91 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,19 (dd, $J = 12,2, 4,8$ Гц, 2H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,49-5,44 (m, 1H), 2,88 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 2,52 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 469 $[M+H]^+$

Пример 162. Синтез 4-гидрокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пирано[2,3-*c*]пиридин-8-карбоксамид (Соединение 211)



[1112] **Стадия 1.** Смесь метил-4,6-дибром-3-гидрокси-пиколината (2,2 г, 7,07 ммоль), 4-бромбут-1-ена (1,24 г, 9,2 ммоль) и карбоната цезия (4,6 г, 14,14 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением метил-4,6-дибром-3-(бут-3-ен-1-илокси)пиколината (2,2 г, 6,02 ммоль, 85%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 365,9 $[M+H]^+$

[1113] **Стадия 2.** Смесь метил-4,6-дибром-3-(бут-3-ен-1-илокси)пиколината (2,2 г, 6,02

ммоль), ацетата палладия (II) (403 мг, 1,8 ммоль), трифенилфосфина (473 мг, 1,8 ммоль) и триэтиламина (1818 мг, 18,0 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 10/2) с получением метил-6-бром-4-метилден-3,4-дигидро-2*H*-пирано[2,3-с]пиридин-8-карбоксилата (400 мг, 1,4 ммоль, 23%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 284,0 [M+H]⁺

[1114] **Стадия 3.** Раствор метил-6-бром-4-метилден-3,4-дигидро-2*H*-пирано[2,3-с]пиридин-8-карбоксилата (400 мг, 1,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл), охлажденный до -78 °С, продували озоном до тех пор, пока раствор не оставался светло-синим. Затем раствор продували газообразным азотом до тех пор, пока он не становился прозрачным. В раствор добавляли трифенилфосфин (318 мг, 1,22 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением метил-6-бром-4-оксо-3,4-дигидро-2*H*-пирано[2,3-с]пиридин-8-карбоксилата (300 мг, 1,04 ммоль, 74%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 286,0 [M+H]⁺

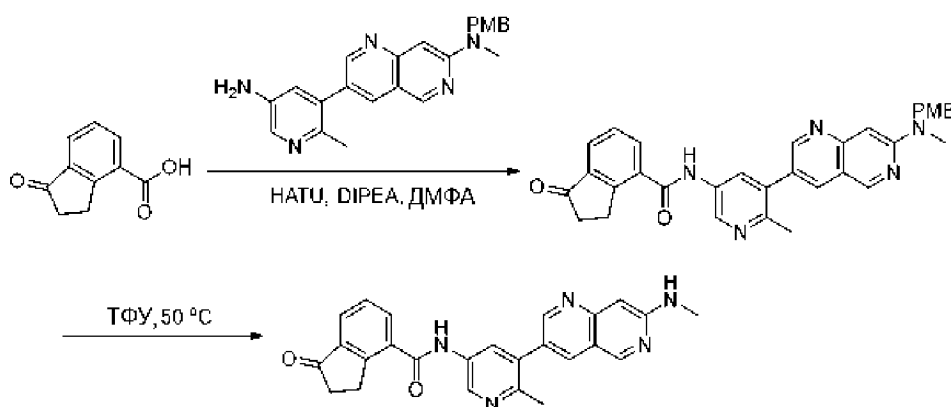
[1115] **Стадия 4.** Добавляли 10% палладий на углеродном носителе (40 мг) и формиат аммония (40 мг) в раствор метил-6-бром-4-оксо-3,4-дигидро-2*H*-пирано[2,3-с]пиридин-8-карбоксилата (120 мг, 0,42 ммоль) в метаноле (10 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол/дихлорметан = 3/97) с получением метил-4-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*-пирано[2,3-с]пиридин-8-карбоксилата (84 мг, 0,4 ммоль, 95%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 210,1 [M+H]⁺

[1116] **Стадия 5.** Смесь метил-4-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*-пирано[2,3-с]пиридин-8-карбоксилата (84 мг, 0,4 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (84 мг, 2,0 ммоль) в воде (1 мл) и метаноле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь доводили до рН = 2 с помощью хлористоводородной кислоты (1 н.) и концентрировали с получением 4-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*-пирано[2,3-с]пиридин-8-карбоновой кислоты (неочищенной) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 196,0 [M+H]⁺

[1117] **Стадия 6.** Смесь 4-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*-пирано[2,3-с]пиридин-8-карбоновой кислоты (неочищенной), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (85 мг, 0,32 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (456 мг, 1,2 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (155

мг, 1,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-гидрокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пирано[2,3-с]пиридин-8-карбоксамид (50 мг, 0,11 ммоль, 28%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (t, *J* = 2,4 Гц, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 14,7, 3,4 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,80 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,32 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,88 (d, *J* = 4,7 Гц, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 443,1 [M+H]⁺

Пример 163. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоксамид (Соединение 212)

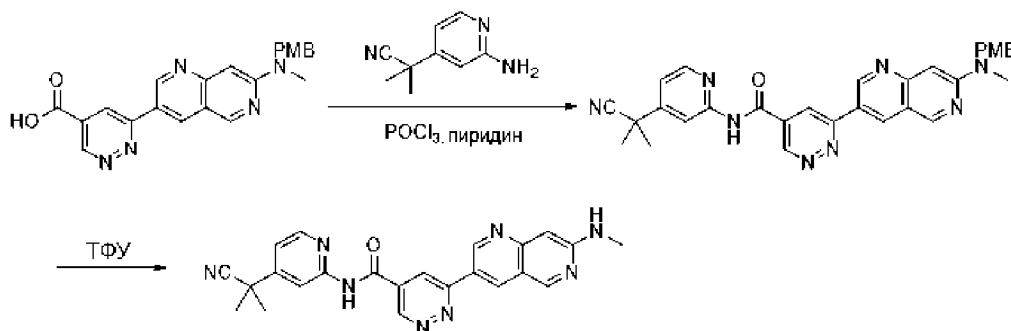


[1118] **Стадия 1.** В раствор 1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоновой кислоты (250 мг) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли гексафторфосфат *N,N*-диизопропилэтиламина (550 мг, 4,26 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (1,07 г, 2,84 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 5 минут и затем добавляли 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (546 мг, 1,42 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор вливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол в дихлорметане от 0% до 10%) с получением *N*-(5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-1-оксо-2,3-

дигидро-1*H*-инден-4-карбоксамид (300 мг, 0,55 ммоль, 38%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 544,2 [M+H]⁺

[1119] **Стадия 2.** Раствор *N*-(5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоксамид (300 мг, 0,55 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 50 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь доводили до pH = 8 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоксамид (12 мг, 0,03 ммоль, 5%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,85-8,84 (m, 2H), 8,31 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,17(d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,09(d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,83(d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,61(t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,95-6,94 (m, 1H), 6,63(s, 1H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,87(d, *J* = 4,0 Гц, 3H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,48(s, 3H). МС (ИЭР) m/z 424,2 [M+H]⁺

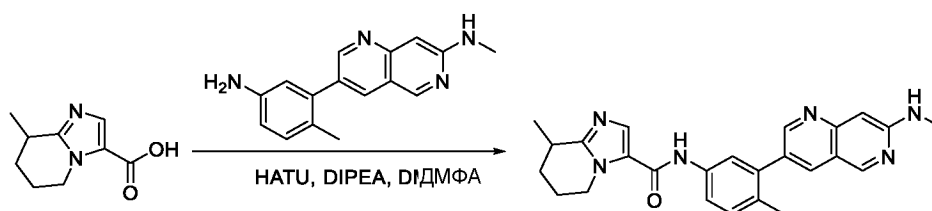
Пример 164. Синтез *N*-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид (Соединение 213)



[1120] **Стадия 1.** Раствор 2-(2-аминопиридин-4-ил)-2-метилпропаннитрила (20 мг, 0,12 ммоль), 6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоновой кислоты (50 мг, 0,12 ммоль) и фосфорилтрихлорида (93 мг, 0,6 ммоль) в пиридине (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Разбавляли смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением *N*-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид (40 мг, 0,07 ммоль, 61%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 545,2 [M+H]⁺

[1121] **Стадия 2.** Раствор *N*-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид (40 мг, 0,07 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(4-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамид (1,7 мг, 0,004 ммоль, 6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 9,66 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 9,61 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,91 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,52 (dd, *J* = 4,8, 3,6 Гц, 2H), 7,42 (dd, *J* = 5,3, 1,8 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,90 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 1,75 (s, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 425,1 [M+H]⁺

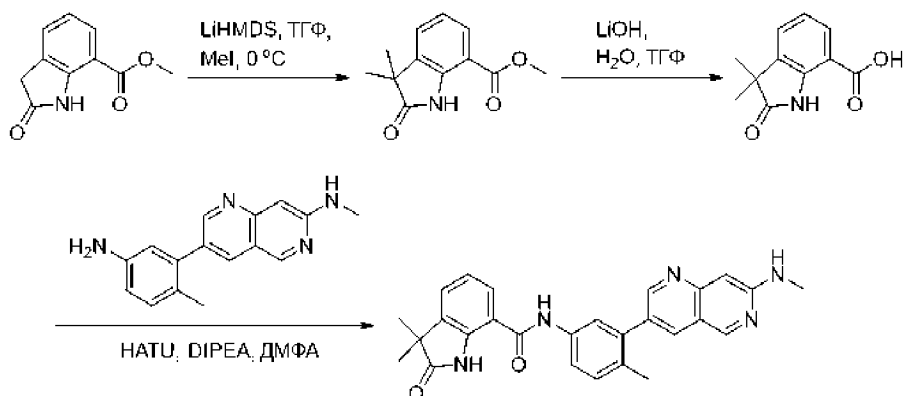
Пример 165. Синтез 8-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 214)



[1122] Смесь 8-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (50 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (68 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 8-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (20 мг, 0,047 ммоль, 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,94 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 14,2 Гц, 1H), 8,78 (dd, *J* = 18,4, 2,3 Гц, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 11,9 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,5 Гц, 1H), 4,06 (t, *J* = 9,7 Гц, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,25 (d, *J* = 12,0 Гц, 3H), 2,20 – 1,78 (m, 2H), 1,76 – 1,34 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 1,23 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 427 [M+H]⁺

Пример 166. Синтез 3,3-диметил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-

ил)фенил)-2-оксоиндолин-7-карбоксамид (Соединение 215)



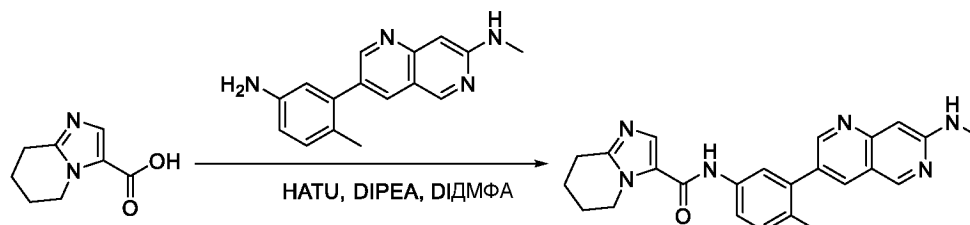
[1123] **Стадия 1.** Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 М, 8 мл, 8 ммоль) в раствор метил-2-оксоиндолин-7-карбоксилата (400 мг, 2,09 ммоль) и йодметана (742 мг, 5,23 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0 °С в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлористого аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением метил-3,3-диметил-2-оксоиндолин-7-карбоксилата (400 мг, 1,83 ммоль, 88%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 220 $[M+H]^+$

[1124] **Стадия 2.** Смесь метил-3,3-диметил-2-оксоиндолин-7-карбоксилата (100 мг, 0,91 ммоль) и гидроксида лития (58 мг, 1,38 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические слои отбрасывали. рН водного слоя доводили до 4 с помощью соляной кислоты (6 н.) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы с получением 3,3-диметил-2-оксоиндолин-7-карбоновой кислоты (60 мг, 0,36 ммоль, 75%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 206 $[M+H]^+$

[1125] **Стадия 3.** Смесь 3,3-диметил-2-оксоиндолин-7-карбоновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (50 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 3,3-диметил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-оксоиндолин-7-карбоксамид (20 мг, 0,068 ммоль, 29%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,78 (s, 3H), 7,51 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91

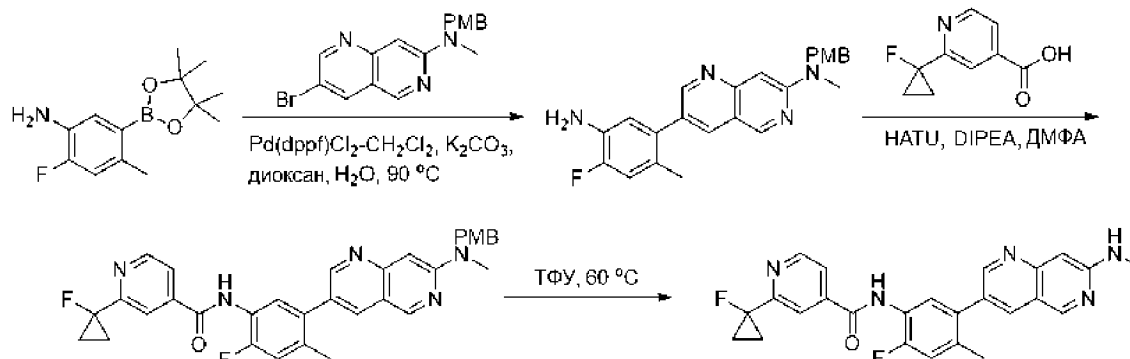
(s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,29 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 452 $[M+H]^+$

Пример 167. Синтез *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 216)



[1126] Смесь 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (50 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (68 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазол[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (30 мг, 0,068 ммоль, 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,93 (s, 3H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J = 1,8$ Гц, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,89 (q, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,24 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,89 (t, $J = 12,5$ Гц, 3H), 2,79 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 – 1,70 (m, 4H). МС (ИЭР) m/z 413 $[M+H]^+$

Пример 168. Синтез *N*-(2-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(1-фторциклопропил)изоникотинамида (Соединение 221)



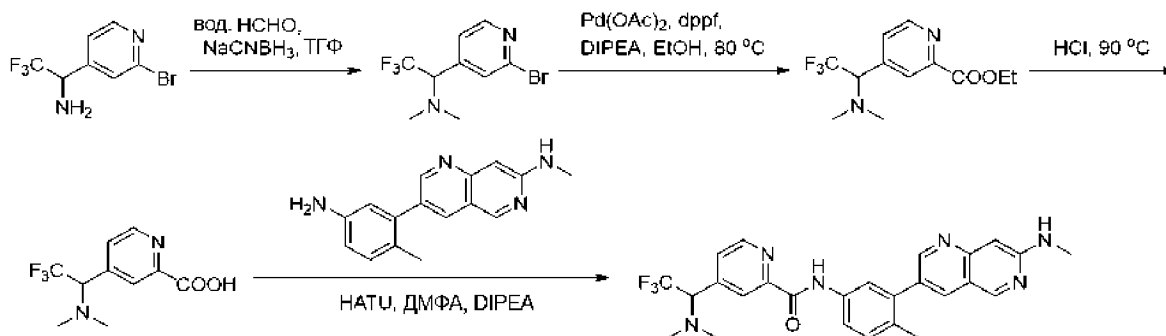
[1127] **Стадия 1.** Смесь 2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (530 мг, 2,11 ммоль), комплекса 3-бром-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (678 мг, 1,90 ммоль), карбоната калия (690 мг, 5 ммоль) и комплекса

дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (171 мг, 0,21 ммоль) в воде (5 мл) и диоксане (20 мл) перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (600 мг, 71%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 252 [M+H]⁺

[1128] **Стадия 2.** Смесь 2-(1-фторциклопропил)изоникотиновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (50 мг, 0,12 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(1-фторциклопропил)изоникотинамида (30 мг, 0,053 ммоль, 44%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 403 [M+H]⁺

[1129] **Стадия 3.** Смесь *N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(1-фторциклопропил)изоникотинамида (35 мг, 0,10 ммоль) и трифторуксусной кислоты (5 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(2-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(1-фторциклопропил)изоникотинамида (13 мг, 0,05 ммоль, 50%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 11,5 Гц, 1H), 6,93 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,67 – 1,34 (m, 2H), 1,23 (s, 2H). МС (ИЭР) m/z 446 [M+H]⁺

Пример 169. Синтез 4-(1-(диметиламино)-2,2,2-трифторэтил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 218)



[1130] **Стадия 1.** Раствор формальдегида (4,0 мл, 37% масс. в воде) и 1-(2-бромпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин (400 мг, 1,57 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (293 мг, 4,71 ммоль) при 0 °С. Реакционный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили хлористым водородом (20 мл, 1 н.), экстрагировали этилацетатом (50 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 1-(2-бромпиридин-4-ил)-2,2,2-трифтор-*N,N*-диметилэтан-1-амин (120 мг, 0,42 ммоль, 23%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 285,0 $[M+H]^+$

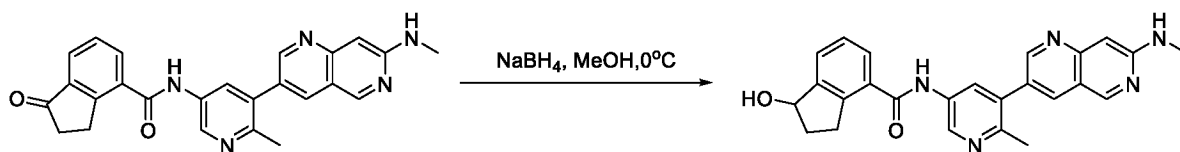
[1131] **Стадия 2.** Смесь 1-(2-бромпиридин-4-ил)-2,2,2-трифтор-*N,N*-диметилэтан-1-амин (120 мг, 0,42 ммоль), ацетата палладия(II) (9 мг, 0,0371 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (10 мг, 0,0185 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,5 мл) в этаноле (20 мл) перемешивали при 80 °С в течение 12 часов под защитой монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (20 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением этил-4-(1-(диметиламино)-2,2,2-трифторэтил)пиколината (50 мг, 0,18 ммоль, 43%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 277,1 $[M+H]^+$

[1132] **Стадия 3.** Раствор этил-4-(1-(диметиламино)-2,2,2-трифторэтил)пиколината (50 мг, 0,18 ммоль) в 6 н. водном гидрохлориде (5 мл) перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением 4-(1-(диметиламино)-2,2,2-трифторэтил)пиколиновой кислоты (20 мг, 0,081 ммоль, 45%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 249,1 $[M+H]^+$

[1133] **Стадия 4.** Раствор 4-(1-(диметиламино)-2,2,2-трифторэтил)пиколиновой кислоты

(20 мг, 0,081 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (21 мг, 0,081 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (62 мг, 0,16 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,1 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(1-(диметиламино)-2,2,2-трифторэтил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)пиколинамида (6,2 мг, 0,013 ммоль, 16%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,76 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,85 - 8,81 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,94 - 7,87 (m, 1 H), 7,69 - 7,67 (m, 1 H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,94 - 4,87 (m, 1 H), 3,06 (d, *J* = 4,0 Гц, 3H), 2,42 (s, 9 H). МС (ИЭР) *m/z* 495,1 [M+H]⁺

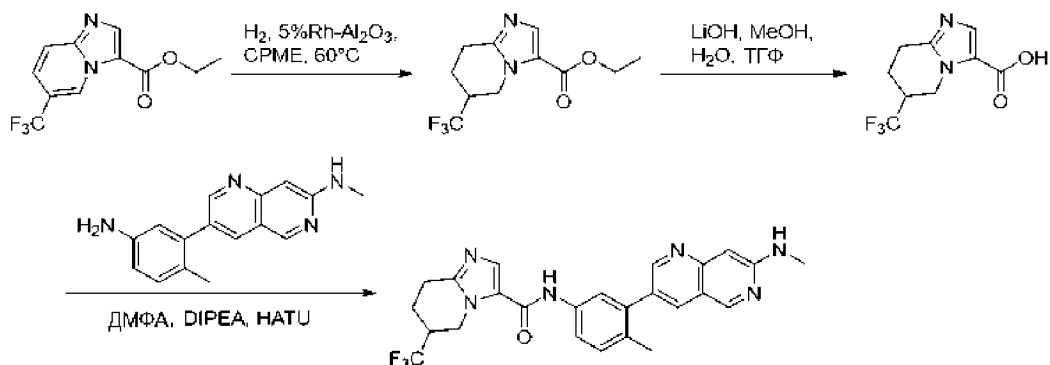
Пример 170. Синтез 1-гидрокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоксамид (Соединение 219)



[1134] В раствор *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоксамид (140 мг, 0,33 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли боргидрид натрия (12,5 мг, 0,33 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов и затем гасили раствором хлорида аммония (5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 1-гидрокси-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбоксамид (2,6 мг, 0,006 ммоль, 2%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,85-8,82 (m, 2H), 8,30 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,51(d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,95-6,94 (m, 1H), 6,63(s, 1H), 5,35(d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,09-5,07(m, 1H), 3,16-3,13(m, 1H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,86(d, *J* = 5,2 Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,80-1,77(m, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 426,1 [M+H]⁺

Пример 171. Синтез *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-6-

**(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
(Соединение 220)**



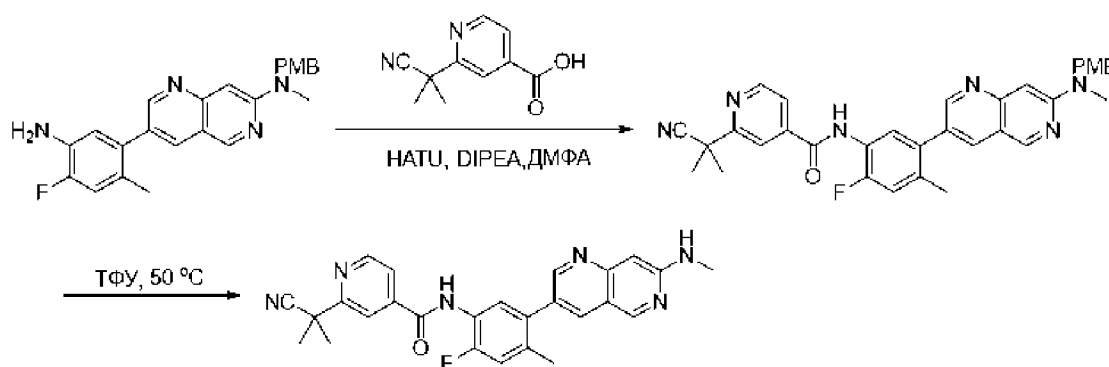
[1135] **Стадия 1.** К раствору этил-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (200 мг, 0,775 ммоль) в циклопентилметиловом эфире (5 мл) при 60 °С добавляли оксид родия и алюминия (5%, 200 мг). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (180 мг, 0,69 ммоль, 90%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 263,2 $[M+H]^+$

[1136] **Стадия 2.** Моногидрат гидроксида лития (87 мг, 2,06 ммоль) добавляли к раствору этил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (180 мг, 0,69 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл), метаноле (3 мл) и воде (3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и концентрировали с удалением тетрагидрофурана. Водный слой подкисляли до pH = 3 с помощью 4 н. HCl и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,43 ммоль, 63%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 235,2 $[M+H]^+$

[1137] **Стадия 3.** В раствор 6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,21 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (82 мг, 0,64 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (121 мг, 0,32 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (56 мг, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до

70% за 15 минут) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (2,3 мг, 0,005 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,86-1,94 (m, 1H), 2,15-2,17 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,86 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 4,08-4,13 (m, 1H), 4,72 (dd, $J_1 = 5,5$ Гц, $J_2 = 13,25$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,88 (q, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,80 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,00 (s, 1H). МС (ИЭР) m/z 481,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 172. Синтез 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (Соединение 217)

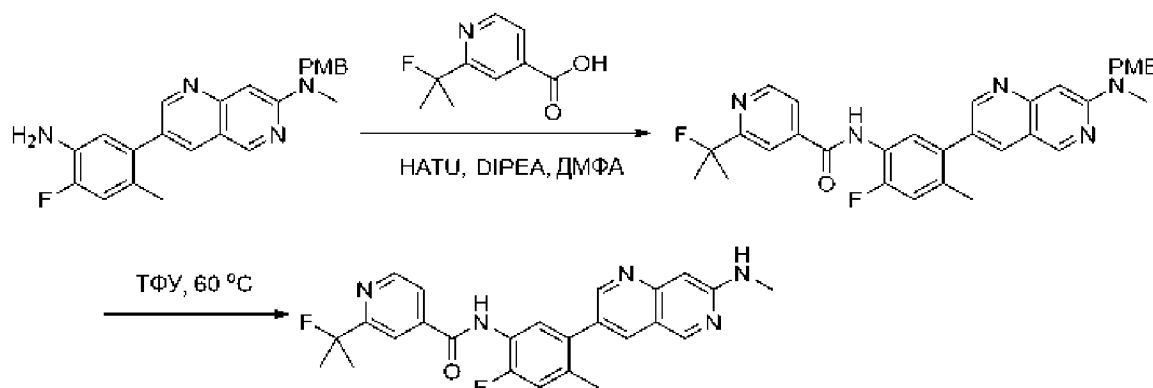


[1138] **Стадия 1.** В раствор 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (55 мг, 0,14 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (52,9 мг, 0,4 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (77,9 мг, 0,21 ммоль) и 2-(2-цианопропан-2-ил)изоникотиновую кислоту (32,5 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл x 3), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида (60 мг, 0,1 ммоль, 62%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 475,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1139] **Стадия 2.** Раствор 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)изоникотинамида (60 мг, 0,1 ммоль) в трифторуксусной кислоте (3 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (40 мл x 3), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым

раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 2-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)изоникотинамида (31,5 мг, 0,069 ммоль, 69%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 4,5$ Гц, 2H), 8,27 (s, 2H), 8,00 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J = 5,3, 2,0$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 3,8$ Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,76 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 455,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 173. Синтез *N*-(2-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамида (Соединение 222)

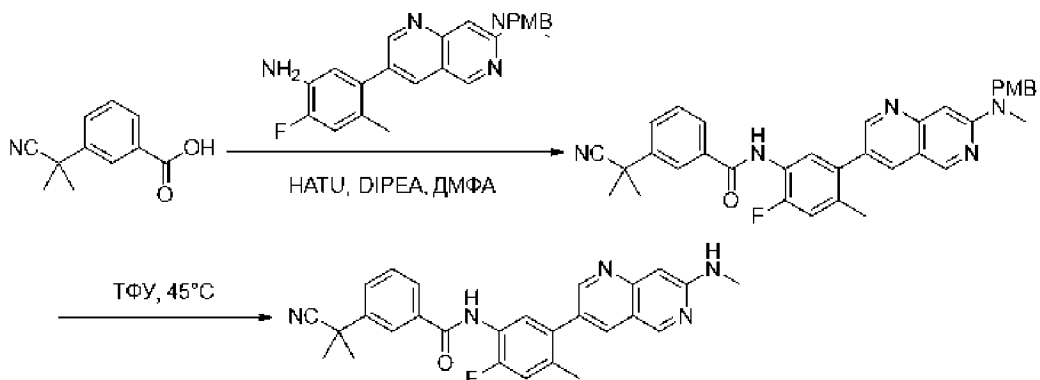


[1140] **Стадия 1.** Смесь 2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотиновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (50 мг, 0,12 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамида (30 мг, 0,053 ммоль, 44%). МС (ИЭР) m/z 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1141] **Стадия 2.** Смесь *N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-2-(2-фторпропан-2-ил)изоникотинамида (35 мг, 0,10 ммоль) и трифторуксусной кислоты (5 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(2-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фторпропан-2-

ил)изоникотинамида (13 мг, 0,05 ммоль, 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (dd, $J = 12,8, 3,7$ Гц, 2H), 8,23 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 6,91 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,86 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,68 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 174. Синтез 3-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)бензамида (Соединение 223)

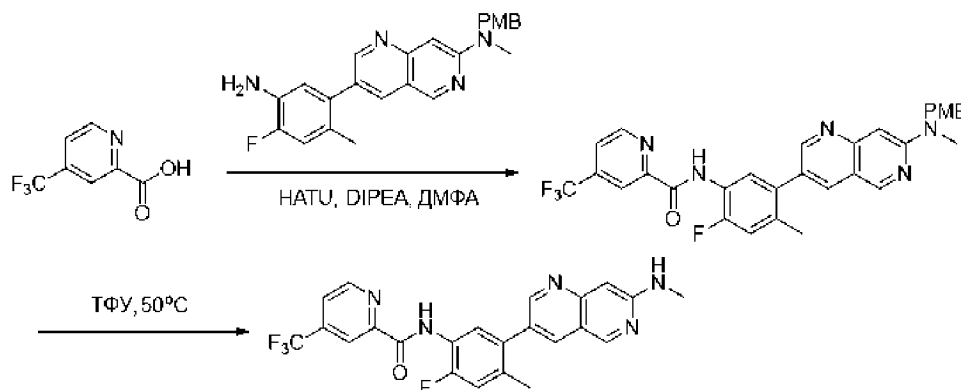


[1142] **Стадия 1.** К раствору 3-(2-цианопропан-2-ил)бензойной кислоты (50 мг, 0,26 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (102 мг, 0,79 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (151 мг, 0,40 ммоль) и 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (106 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 3-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)бензамида (80 мг, 0,14 ммоль, 53%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 574,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1143] **Стадия 2.** Смесь 3-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)бензамида (80 мг, 0,14 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при 45 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил, В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-(2-цианопропан-2-ил)-*N*-(2-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)бензамида (10 мг, 0,022 ммоль, 17%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,74 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,86 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,92 (d,

$J = 4,8$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,80 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 10,28 (s, 1H). МС (ИЭР) m/z 454,2 $[M+H]^+$

Пример 175. Синтез *N*-(2-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 224)

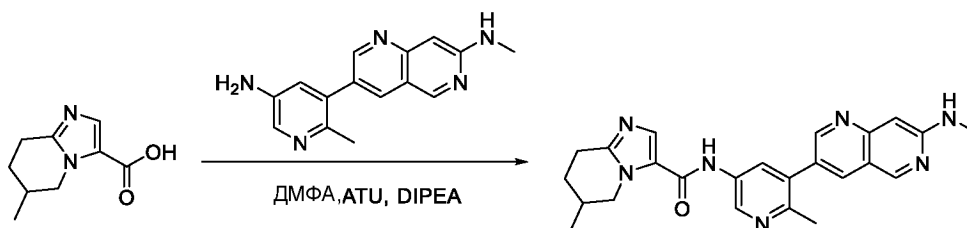


[1144] **Стадия 1.** Смесь 4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (40 мг, 0,21 ммоль), 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (84 мг, 0,21 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (160 мг, 0,42 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (82 мг, 0,63 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (60 мг, 0,10 ммоль, 50%). МС (ИЭР) m/z 576,1 $[M+H]^+$

[1145] **Стадия 2.** Смесь *N*-(2-фтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (60 мг, 0,10 ммоль) и трифторуксусной кислоты (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение ночи. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(2-фтор-4-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (42 мг, 0,09 ммоль, 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 6,92-6,91 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,31 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 456,0 $[M+H]^+$

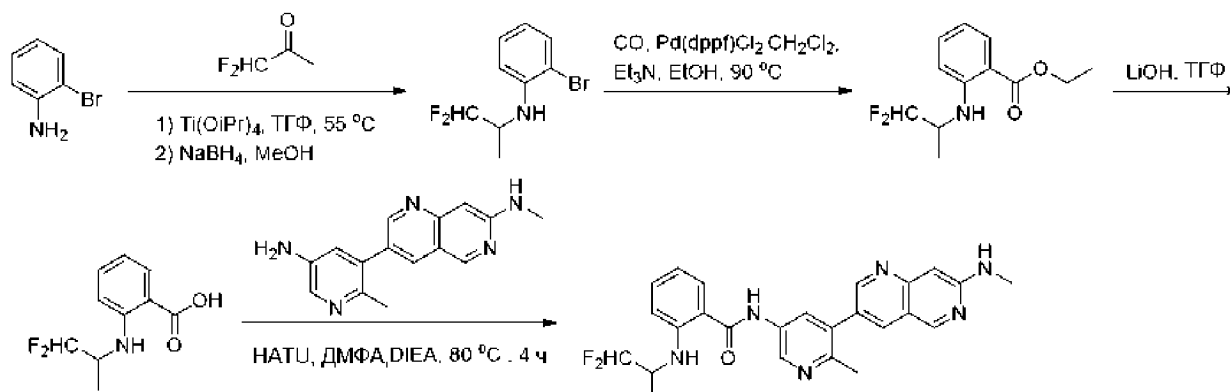
Пример 176. Синтез 6-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-

ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
(Соединение 225)



[1146] К раствору 6-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазол[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,28 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (108 мг, 0,83 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (158 мг, 0,42 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (74 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 6-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (2,4 мг, 0,005 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,04 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,89 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,77-2,80 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,5 Гц, 4H), 3,61 (t, *J* = 10,5 Гц, 1H), 4,52 (dd, *J*₁ = 4,5 Гц, *J*₂ = 13,75 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,82 (dd, *J*₁ = 2,0 Гц, *J*₂ = 19,75 Гц, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,13 (s, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 428,1 [M+H]⁺

Пример 177. Синтез 2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамида (Соединение 226)



[1147] **Стадия 1.** Смесь 2-броманилина (1,72 г, 10 ммоль), 1,1-дифторпропан-2-она (1,88 г, 20 ммоль) и изопроксида титана(IV) (1,5 мл) в тетрагидрофуране (6 мл) перемешивали при 55°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Смесь охлаждали и добавляли боргидрид

натрия (760 мг, 20 ммоль) в метаноле (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 20% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2-бром-*N*-(1,1-дифторпропан-2-ил)анилина (1,6 г, 6,39 ммоль, 64%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 250 $[M+H]^+$

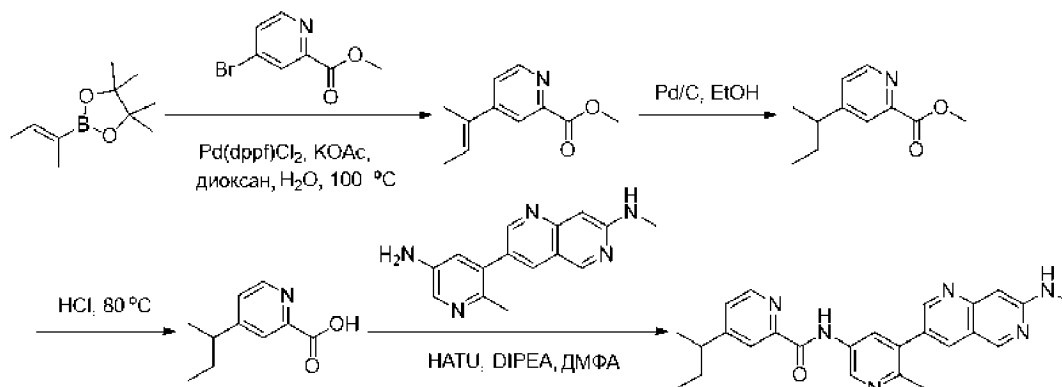
[1148] **Стадия 2.** Раствор комплекса 2-бром-*N*-(1,1-дифторпропан-2-ил)анилина (1,6 г, 6,39 ммоль), комплекса дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (522 мг, 0,64 ммоль) и триэтиламина (2,6 мл, 19,17 ммоль) в этаноле (30 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)бензоата (1,02 г, 4,19 ммоль, 66%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 244 $[M+H]^+$

[1149] **Стадия 3.** Смесь этил-2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)бензоата (300 мг, 1,23 ммоль) и гидроксида лития (234 мг, 6,15 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические слои отбрасывали. Водный слой доводили до pH = 4 с помощью хлористоводородной кислоты (2 н.) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Концентрировали объединенные органические фазы с получением 2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)бензойной кислоты (180 мг, 0,84 ммоль, 68%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 216 $[M+H]^+$

[1150] **Стадия 4.** Смесь 2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)бензойной кислоты (50 мг, 0,23 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (61 мг, 0,23 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (175 мг, 0,46 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (89 мг, 0,69 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 80 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-((1,1-дифторпропан-2-ил)амино)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)бензамида (15 мг, 0,032 ммоль, 14%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,41 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,73 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,24 – 5,92 (m, 1H), 4,13 (s, 1H),

2,89 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,20 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 463 $[M+H]^+$

Пример 178. Синтез 4-(втор-бутил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 227)



[1151] **Стадия 1.** Смесь 2-(бут-2-ен-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (500 мг, 2,75 ммоль), метил-4-бромпиколината (594 мг, 2,75 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (31,3 мг, 0,037 ммоль) и ацетата калия (725 мг, 7,40 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (10 мл/0,5 мл) перемешивали при 100 °С в течение 8 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с получением метил-4-(бут-2-ен-2-ил)пиколината (50 мг, 0,26 ммоль, 10%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 192,1 $[M+H]^+$

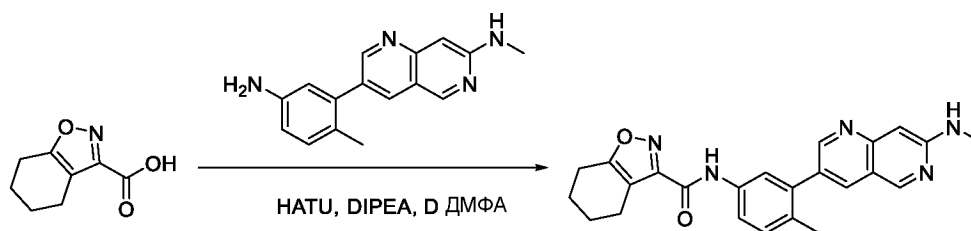
[1152] **Стадия 2.** Смесь метил-4-(бут-2-ен-2-ил)пиколината (50 мг, 0,26 ммоль) и палладия (10% на активированном угле, 20 мг) в этаноле (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением метил-4-(втор-бутил)пиколината (25 мг, 0,13 ммоль, 50%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 194,1 $[M+H]^+$

[1153] **Стадия 3.** Раствор метил-4-(втор-бутил)пиколината (25 мг, 0,13 ммоль) в 6 н. водном гидрохлориде (5 мл) перемешивали при 80 °С в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением 4-(втор-бутил)пиколиновой кислоты (18 мг, 0,10 ммоль, 77%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 180,0 $[M+H]^+$

[1154] **Стадия 4.** К раствору *N,N*-диметилформамида (5 мл) 4-(втор-бутил)пиколиновой кислоты (18 мг, 0,10 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилена]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (75 мг, 0,20 ммоль) добавляли 3-(5-амино-2-

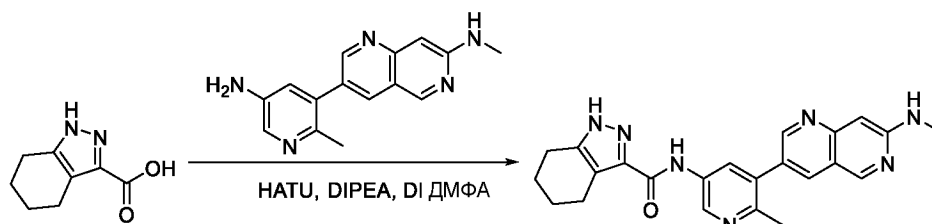
метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (26,5 мг, 0,10 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,16 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(втор-бутил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (5 мг, 0,012 ммоль, 12%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,93 (s, 1 H), 9,05 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,99 (s, 1 H), 8,87 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,66 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,32-8,31 (m, 2 H), 8,01 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 2,88 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,81-2,79 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 1,65-1,61 (m, 2 H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,80 (q, *J* = 7,2 Гц, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 427,1 [M+H]⁺

Пример 179. Синтез *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изоксазол-3-карбоксамида (Соединение 228)



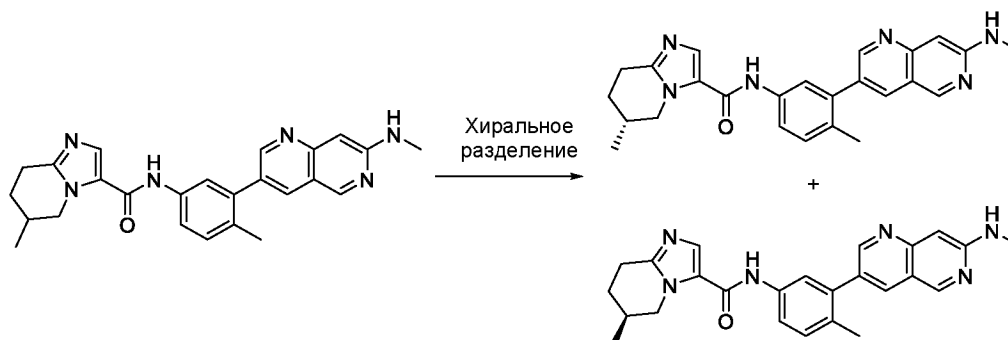
[1155] Раствор 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изоксазол-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,18 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (37,8 мг, 0,14 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (102,6 мг, 0,27 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (69,7 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изоксазол-3-карбоксамида (35,2 мг, 0,085 ммоль, 47%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 26,7 Гц, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,76 (t, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,59 (t, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 1,71 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H). МС (ИЭР) *m/z* 414,1 [M+H]⁺

Пример 180. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-3-карбоксамида (Соединение 229)



[1156] Смесь 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-3-карбоновой кислоты (33 мг, 0,2 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (53 мг, 0,2 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (152 мг, 0,4 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (77 мг, 0,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-3-карбоксамида (29,4 мг, 0,07 ммоль, 36%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,99 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,83 (t, *J* = 9,5 Гц, 1H), 8,27 (dd, *J* = 21,7, 1,9 Гц, 2H), 6,95 (q, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,65 (dd, *J* = 16,1, 10,8 Гц, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,72 (dd, *J* = 13,8, 6,7 Гц, 4H). МС (ИЭР) *m/z* 414,1 [M+H]⁺

Пример 181. Синтез (*R*)-6-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамида и (*S*)-6-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамида (Соединения 230 и 231)

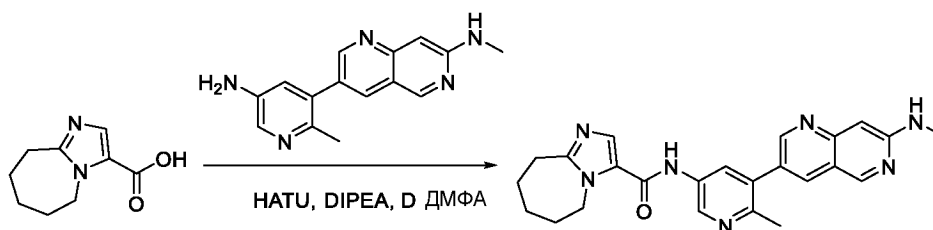


[1157] Энантиомеры 6-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамида (50 мг, 0,117 ммоль) разделяли

хиральной СФХ (Инструмент: Инструмент: SFC-80 (Thar, Waters), Колонка: OD 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/EtOH (0,2% аммиака в метаноле) = 65/35; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 12,15 мин.), которую произвольно обозначали как (*R*)-6-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (14,7 мг, 0,035 ммоль), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,04 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,45-1,54 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 13,0 Гц, 1H), 2,02 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,72-2,89 (m, 5H), 3,60 (t, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,51 (dd, *J*₁ = 5,0 Гц, *J*₂ = 13,5 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (dd, *J*₁ = 1,0 Гц, *J*₂ = 8,25 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,92 (s, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 427,1 [M+H]⁺;

и второго элюированного энантиомера (время удерживания 14,35 мин), который произвольно обозначали как (*S*)-6-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазол[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (14,9 мг, 0,035 ммоль), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,04 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,45-1,54 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 2,01 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 5,0 Гц, 4H), 3,60 (t, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,51 (dd, *J*₁ = 4,5 Гц, *J*₂ = 13,5 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (dd, *J*₁ = 2,0 Гц, *J*₂ = 8,5 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,93 (s, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 427,1 [M+H]⁺

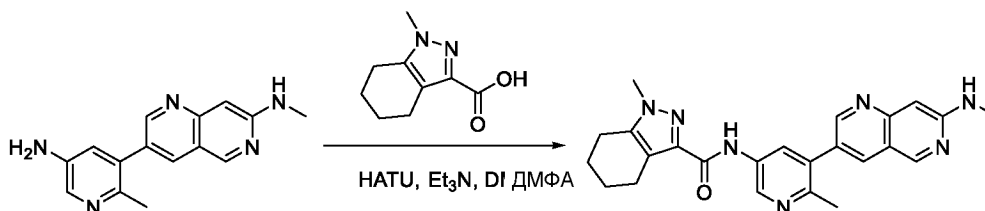
Пример 182. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-имидазо[1,2-а]азепин-3-карбоксамид (Соединение 232)



[1158] Смесь 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-имидазол[1,2-а]азепин-3-карбоновой кислоты (неочищенная), гексафторфосфата 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (26 мг, 0,1 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метил]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-оксида (152 мг, 0,4 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (76 мг, 0,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10

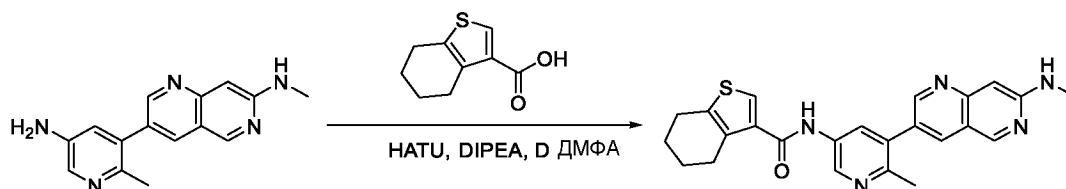
мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-имидазол[1,2-а]азепин-3-карбоксамид (4,3 мг, 0,01 ммоль, 10%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,82 (dd, *J* = 20,4, 2,3 Гц, 2H), 8,30 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,89 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,70 – 1,53 (m, 4H). МС (ИЭР) *m/z* 428,2 [M+H]⁺

Пример 183. Синтез 1-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-3-карбоксамид (Соединение 233)



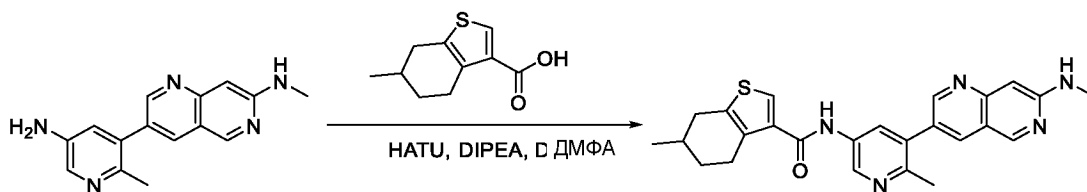
[1159] Раствор 1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-3-карбоновой кислоты (27 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (40 мг, 0,15 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (171 мг, 0,45 ммоль) и триэтиламина (0,1 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: 30%-70% за 15 мин) с получением 1-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-3-карбоксамид (9,9 мг, 0,023 ммоль, 16%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,16 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,87 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,68 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,75 (d, *J* = 5,3 Гц, 2H), 1,66 (d, *J* = 5,1 Гц, 2H). МС (ИЭР) *m/z* 428,1 [M+H]⁺

Пример 184. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксамид (Соединение 234)



[1160] Смесь 4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (40 мг, 0,22 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (58 мг, 0,22 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (125 мг, 0,33 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (57 мг, 0,44 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксамид (7,0 мг, 0,016 ммоль, 7%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 14,6 Гц, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,76 (d, *J* = 5,5 Гц, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,75 (d, *J* = 16,8 Гц, 4H). МС (ИЭР) *m/z* 430,0 [*M*+*H*]⁺

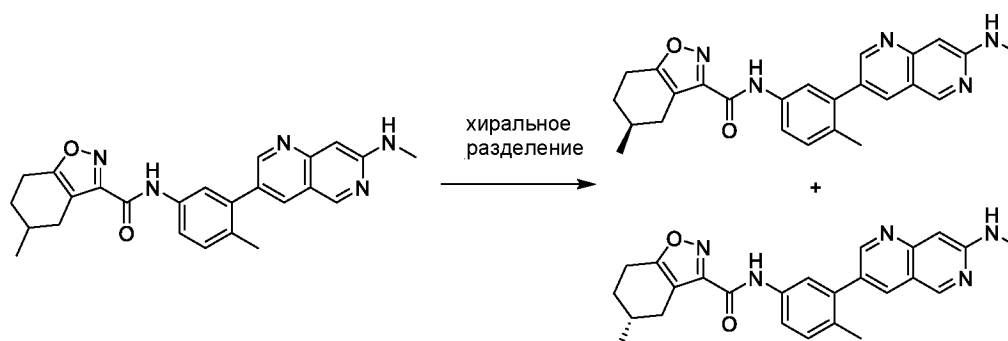
Пример 185. Синтез 6-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксамид (Соединение 235)



[1161] Смесь 6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (40 мг, 0,20 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (53 мг, 0,20 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (114 мг, 0,30 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (52 мг, 0,40 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной-(колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 6-метил-*N*-(6-метил-5-

(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксамида (9,0 мг, 0,02 ммоль, 10%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,82 (dd, $J = 13,8, 2,1$ Гц, 2H), 8,28 (d, $J = 16,9$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 5H), 2,68 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 1,85 (s, 2H), 1,33 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 1,04 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 444,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 186. Синтез (S)-5-метил-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-карбоксамида и (R)-5-метил-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-карбоксамида (Соединения 236 и 237)

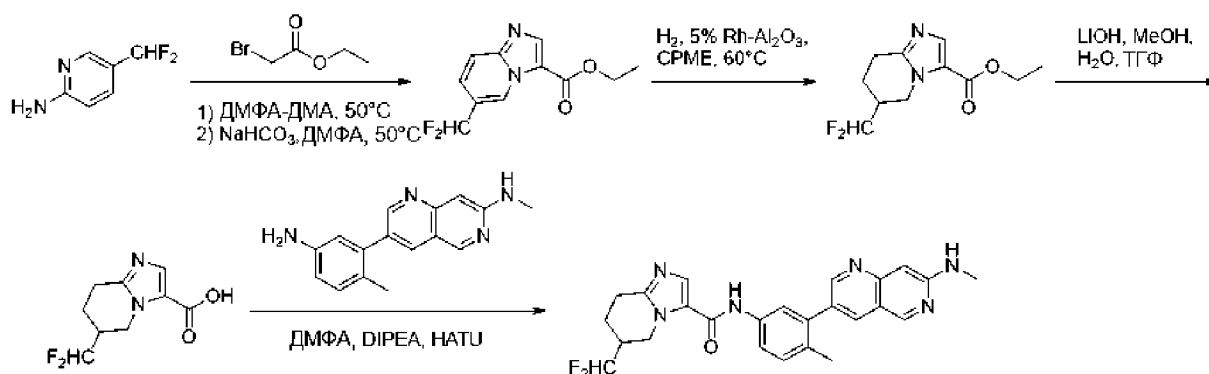


[1162] Энантиомеры 5-метил-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-карбоксамида (16 мг, 0,0374 ммоль) разделяли с помощью хиральной СФХ (колонка: OD 30 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); подвижная фаза: CO_2 /изопропанол (0,1% аммиака метанола) = 50/50) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер (время удерживания 1,39 мин) дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 25 x 150 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (муравьиная кислота), В: ацетонитрил; В%: от 32% до 62% за 2 мин.) с получением чистого энантиомера, который произвольно обозначали как (S)-5-метил-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-карбоксамид (4,89 мг, 31%), в виде зеленого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,64 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,88 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,83 - 2,72 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (dd, $J = 9,6, 16,0$ Гц, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,54 - 1,39 (m, 1H), 1,04 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 428,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

второй элюируемого энантиомера (время удерживания 1,88 мин) дополнительно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 25 x 150 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (муравьиная кислота), В: ацетонитрил; В%: от 32% до 62% за 2

мин.) с получением чистого энантиомера, который произвольно обозначали как (R)-5-метил-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-карбоксамид (3,95 мг, 25%), в виде зеленого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,64 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,88 (q, J = 4,8 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, J = 5,2 Гц, 3H), 2,83 - 2,70 (м, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (dd, J = 9,2, 16,0 Гц, 1H), 1,91 (td, J = 2,8, 9,8 Гц, 1H), 1,86 - 1,75 (м, 1H), 1,47 (dd J = 5,6, 10,4, 12,9 Гц, 1H), 1,04 (d, J = 6,4 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 428,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 187. Синтез 6-(дифторметил)-N-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 238)



[1163] **Стадия 1.** Раствор 5-(дифторметил)пиридин-2-амина (500 мг, 1,6 ммоль) в диметилацетале *N,N*-диметилформамида (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали. Остаток растворяли в *N,N*-диметилформамиде (15 мл). Этил-2-бромацетат (530 мг, 3,2 ммоль) и бикарбонат натрия (270 мг, 3,2 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом (20 мл x 3), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (150 мг, 0,63 ммоль, 39%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 241,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

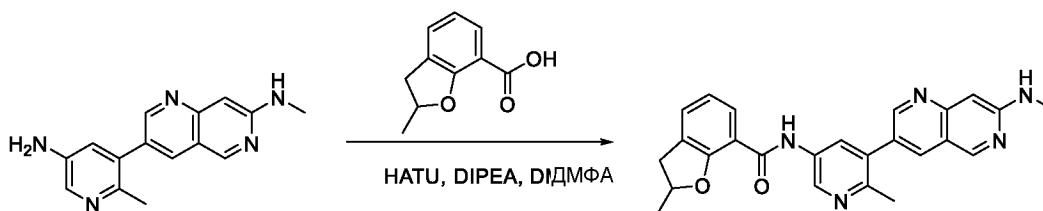
[1164] **Стадия 2.** В раствор этил-6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (150 мг, 0,63 ммоль) в циклопентилметиловом эфире (5 мл) при 60 °С добавляли оксид родия и алюминия (5%) (150 мг). Перемешивали реакцию смесь при 60 °С в течение 16 часов в атмосфере водорода. После охлаждения до комнатной температуры

реакционную фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-6-(дифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (75 мг, 0,31 ммоль, 49%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 245,1 $[M+H]^+$

[1165] **Стадия 3.** Моногидрат гидроксида лития (39 мг, 0,93 ммоль) добавляли к раствору этил-6-(дифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазол[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (75 мг, 0,31 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл), метаноле (3 мл) и воде (3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и концентрировали. Водный слой подкисляли до $pH = 3$ с помощью 4 н. HCl. Водную фазу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-(дифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,12 ммоль, 39%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 217,2 $[M+H]^+$

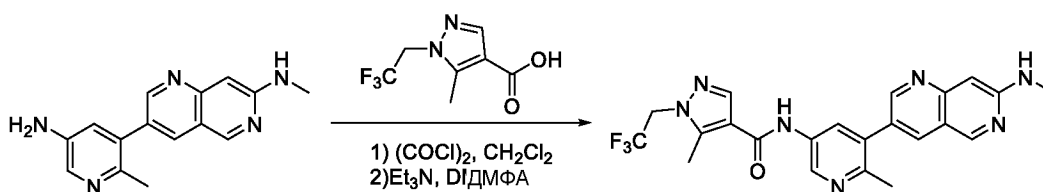
[1166] **Стадия 4.** В раствор 6-(дифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазол[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,12 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (47 мг, 0,36 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (90 мг, 0,24 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (32 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 6-(дифторметил)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (15 мг, 0,032 ммоль, 27%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,99 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 6,90-6,89 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,36 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,22-6,07 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,84-2,82 (m, 1H), 2,67-2,66 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 463,0 $[M+H]^+$

Пример 188. Синтез 2-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид (Соединение 239)



[1167] К раствору 2-метил-2,3-дигидробензофуран-7-карбоновой кислоты (25 мг, 0,14 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (54,2 мг, 0,42 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (79,8 мг, 0,21 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (29,2 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 2-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид (9,6 мг, 0,023 ммоль, 16%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,98 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,34 – 4,98 (m, 1H), 3,46 – 3,40 (m, 2H), 2,88 (d, $J = 4,5$ Гц, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 426,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

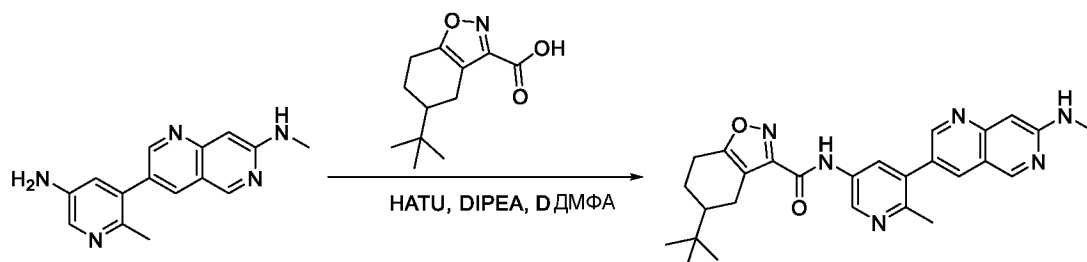
Пример 189. Синтез 5-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (Соединение 240)



[1168] В раствор 5-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (177 мг, 0,85 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли тионилхлорид (202,3 мг, 1,7 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. После удаления растворителя в вакууме неочищенный продукт растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл). Добавляли 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (180,2 мг, 0,68 ммоль) и триэтиламин (171,7, 1,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 5-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (11,8 мг, 0,026 ммоль, 3%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ

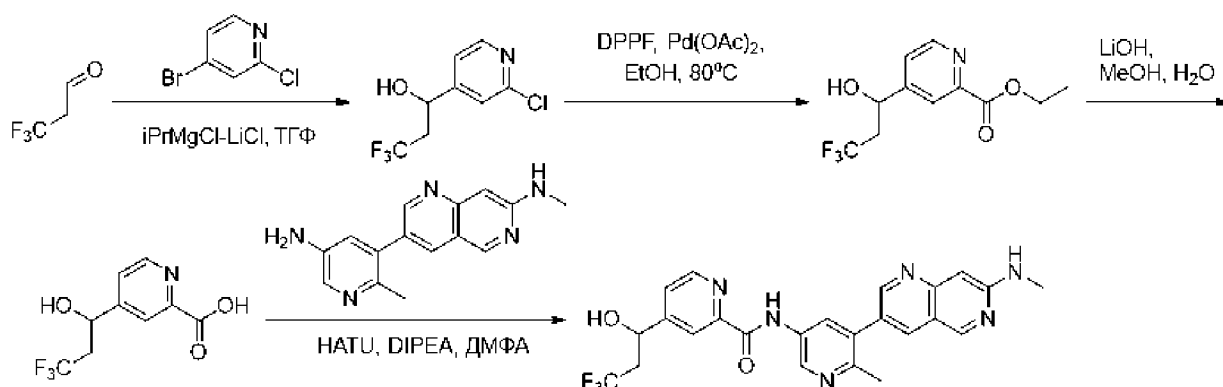
10,07 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,84 (dd, $J = 17,4, 2,1$ Гц, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,20 (q, $J = 8,9$ Гц, 2H), 2,87 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 456,1 $[M+H]^+$

Пример 190. Синтез 5-(трет-бутил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-карбоксамид (Соединение 241)



[1169] Смесь 5-(трет-бутил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (50 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (68 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 5-(трет-бутил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-карбоксамид (30 мг, 0,068 ммоль, 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) ^1H ЯМР δ 10,93 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (dd, $J = 13,9, 2,3$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 13,0$ Гц, 1H), 6,96 (q, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,90 (dd, $J = 21,2, 4,7$ Гц, 3H), 2,84 – 2,46 (m, 2H), 2,46 – 2,44 (m, 3H), 2,32 – 2,17 (m, 1H), 2,17 – 1,73 (m, 1H), 1,54 – 1,28 (m, 2H), 1,28 – 0,92 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 4,1$ Гц, 9H). МС (ИЭР) m/z 471 $[M+H]^+$

Пример 191. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(3,3,3-трифтор-1-гидроксипропил)пиколинамида (Соединение 242)



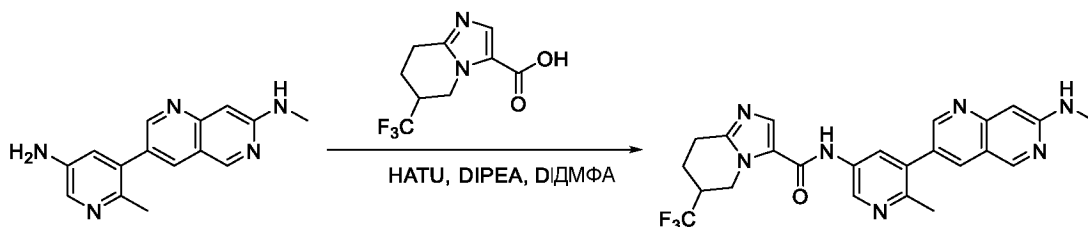
[1170] **Стадия 1.** К раствору 3,3,3-трифторпропаналя (500 мг, 4,46 ммоль) и 4-бром-2-хлорпиридина (191 мг, 2,23 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) по каплям добавляли комплекс хлорида изопротилмагния и хлорида лития (1,7 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ола (62 мг, 0,28 ммоль, 12%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 226,1 $[M+H]^+$

[1171] **Стадия 2.** К раствору 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ола (62 мг, 0,28 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли ацетат палладия(II) (12,6 мг, 0,056 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (77,56 мг, 0,14 ммоль) и триэтиламин (113,12 мг, 1,12 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили водой/льдом (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир = 1/1) с получением этил-4-(3,3,3-трифтор-1-гидроксипропил)пиколината (42 мг, 0,16 ммоль, 57%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 264,1 $[M+H]^+$

[1172] **Стадия 3.** Раствор этил-4-(3,3,3-трифтор-1-гидроксипропил)пиколината (42 мг, 0,16 ммоль) и гидроксида лития (20,2 мг, 0,48 ммоль) в метаноле (2 мл) и воде (2 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь доводили до pH = 3 с помощью 10% хлористоводородной кислоты и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ муравьиной кислоты), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(3,3,3-трифтор-1-гидроксипропил)пиколиновой кислоты (15 мг, 0,06 ммоль, 40%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 236,1 $[M+H]^+$

[1173] **Стадия 4.** В раствор 4-(3,3,3-трифтор-1-гидроксипропил)пиколиновой кислоты (15 мг, 0,06 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (12,7 мг, 0,05 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (34,2 мг, 0,09 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (23,22 мг, 0,18 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(3,3,3-трифтор-1-гидроксипропил)пиколинамида (20 мг, 0,04 ммоль, 69%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,73 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,08 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,72 (dd, $J = 23,3, 11,2$ Гц, 2H), 2,50 – 2,50 (m, 3H). МС (ИЭР) m/z 483,1 [M+H]⁺

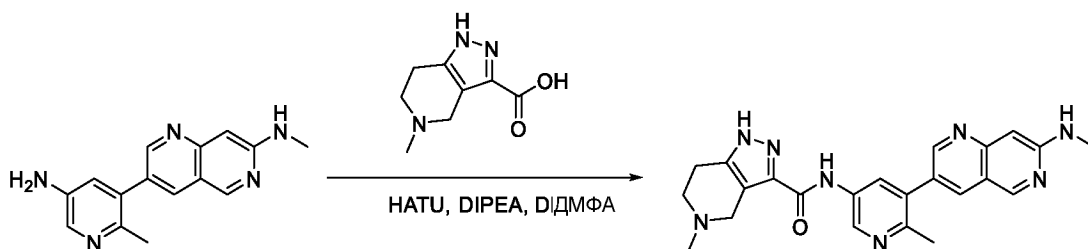
Пример 192. Синтез *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 243)



[1174] В раствор 6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазол[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,21 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (82 мг, 0,64 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (121 мг, 0,32 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (56 мг, 0,21 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамида (2,1 мг, 0,004 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,85-1,96 (m, 1H), 2,17 (d, $J = 12,4$ Гц,

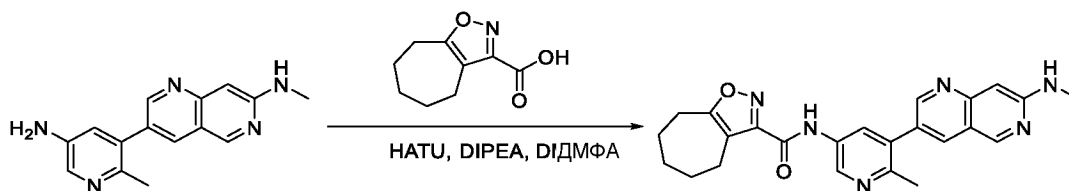
1H), 2,47 (s, 3H), 2,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 4,12 (t, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,72 (q, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,96 (q, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,23 (s, 1H). МС (ИЭР) m/z 482,1 $[M+H]^+$

Пример 193. Синтез 5-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 244)



[1175] В раствор 5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,16 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (32 мг, 0,25 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (42 мг, 0,16 ммоль) и гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метил]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (73 мг, 0,19 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-карбоксамид (13,8 мг, 0,03 ммоль, 20%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,15 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,87 (s, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,74-2,73 (m, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 429,1 $[M+H]^+$

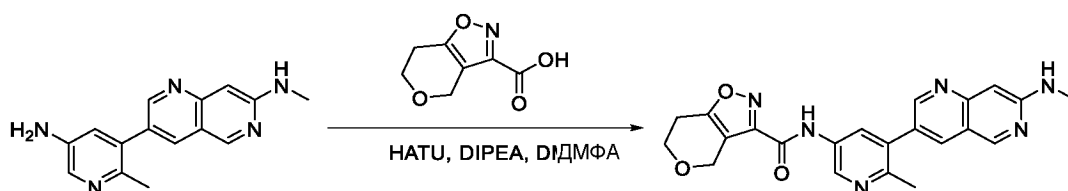
Пример 194. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-циклогепта[d]изоксазол-3-карбоксамид (Соединение 245)



[1176] В раствор 5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-циклогепта[d]изоксазол-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,17 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламина

(64 мг, 0,49 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (94 мг, 0,25 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (44 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-циклогепта[d]изоксазол-3-карбоксамид (27,7 мг, 0,065 ммоль, 39%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,64-1,70 (m, 4 H), 1,80 (d, *J* = 4,0 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,73 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,94 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,95 (q, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,85 (dd, *J*₁ = 2,0 Гц, *J*₂ = 9,6 Гц, 2H), 8,98 (s, 1H), 10,91 (s, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 429,1 [M+H]⁺

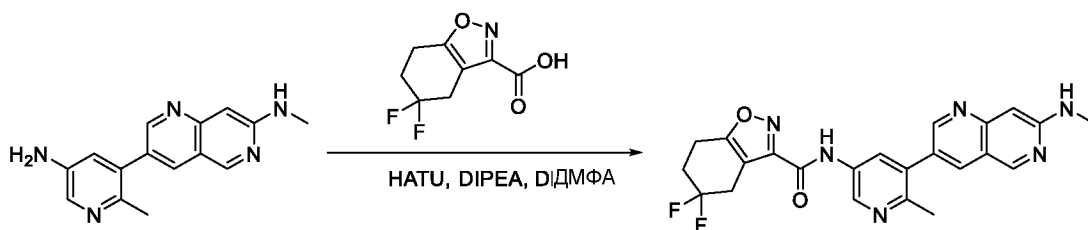
Пример 195. Синтез *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-4*H*-пирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоксамид (Соединение 246)



[1177] К раствору 6,7-дигидро-4*H*-пирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,18 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (69 мг, 0,53 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (101 мг, 0,27 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (47 мг, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением *N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-4*H*-пирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоксамид (27,9 мг, 0,067 ммоль, 38%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 2,48 (s, 3H), 2,87 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,94 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,92 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 11,07 (s, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 417,1 [M+H]⁺

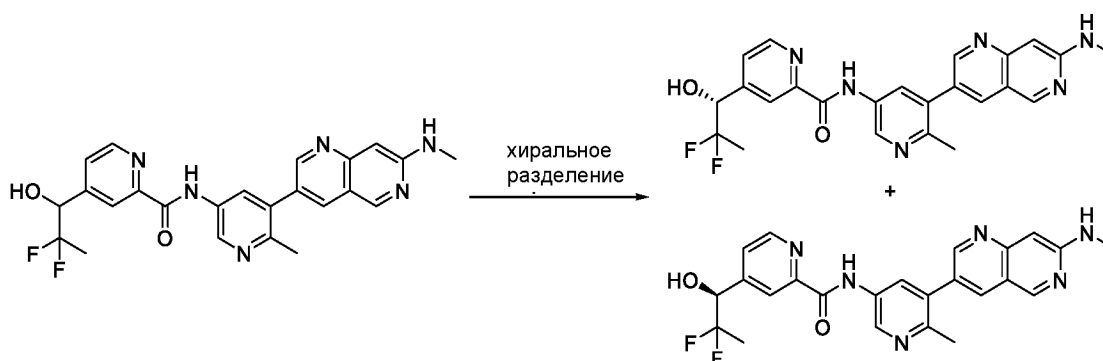
Пример 196. Синтез 5,5-дифтор-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-

ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-карбоксамида (Соединение 247)



[1178] Раствор 5,5-дифтор-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-карбоновой кислоты (17 мг, 0,08 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (22 мг, 0,08 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метил]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (61 мг, 0,16 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (31 мг, 0,24 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5,5-дифтор-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-карбоксамида (12,4 мг, 0,027 ммоль, 34%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89(d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,97-6,96 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,23 (t, *J* = 14,0 Гц, 2H), 3,04 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,86 (d, *J* = 5,2 Гц, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,46-2,37 (m, 2H). МС (ИЭР) *m/z* 451,2 [M+H]⁺

Пример 197. Синтез (*R*)-4-(2,2-дифтор-1-гидроксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида и (*S*)-4-(2,2-дифтор-1-гидроксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединения 248 и 249)

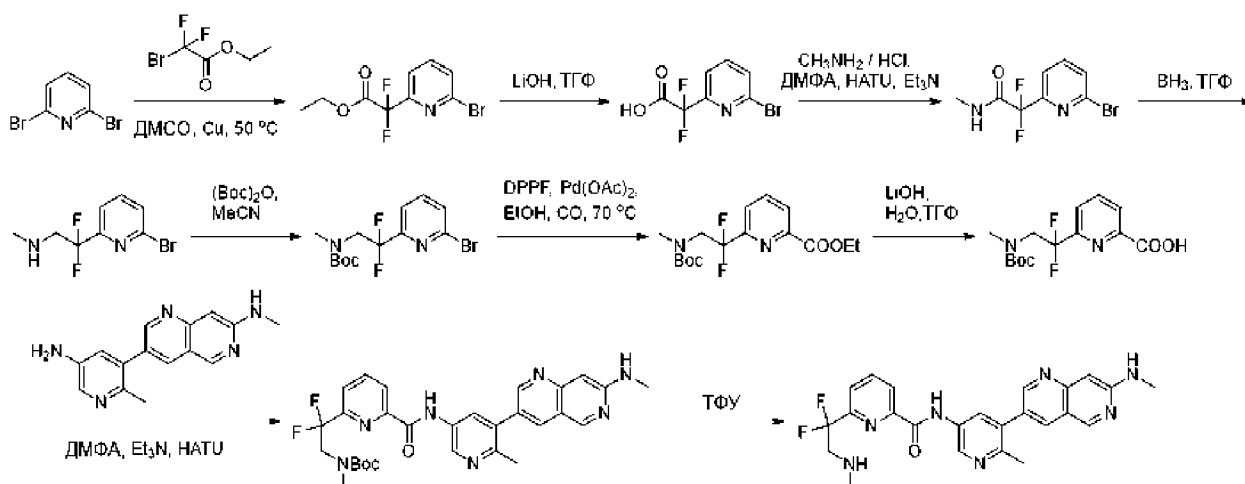


[1179] Энантиомеры 4-(2,2-дифтор-1-гидроксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида разделяли с помощью хиральной СФХ

(Инструмент: SFC-150 (Waters); Колонка: OJ 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% аммиака в метаноле) = 40/60; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 2,2 мин.), который произвольно обозначали как (*R*)-4-(2,2-дифтор-1-гидроксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамид (22 мг, 0,060 ммоль, 29%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,2 Гц, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,01 (dd, *J* = 13,6, 6,1 Гц, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,50 (d, *J* = 1,9 Гц, 3H), 1,59 (t, *J* = 19,1 Гц, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 465 [M+H]⁺;

и второго элюированного энантиомера (время удерживания 2,8 мин.), который произвольно обозначали как (*S*)-4-(2,2-дифтор-1-гидроксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамид (22 мг, 0,083 ммоль, 40%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,2 Гц, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,01 (dd, *J* = 13,6, 6,1 Гц, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,50 (d, *J* = 1,9 Гц, 3H), 1,59 (t, *J* = 19,1 Гц, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 465[M+H]⁺

Пример 198. Синтез 6-(1,1-дифтор-2-(метиламино)этил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 250)



[1180] **Стадия 1.** В раствор 2,6-дибромпиридина (5 г, 21,1 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (4,7 г, 23,2 ммоль) и медный порошок (2,7 г, 42,2 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 6 часов. Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-2-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (4,2

г, 18 ммоль, 71%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 280,1 $[M+H]^+$

[1181] **Стадия 2.** Смесь этил-2-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (1 г, 3,58 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (451 мг, 10,74 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и подкисляли хлористоводородной кислотой до $pH = 5$. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 2-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (820 мг, 3,27 ммоль, 91%) в виде белого масла. МС (ИЭР) m/z 252,9 $[M+H]^+$

[1182] **Стадия 3.** Раствор 2-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (820 мг, 3,27 ммоль), гидрохлорида метиламина (222 мг, 3,27 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-окси́да (3,7 г, 9,81 ммоль) и триэтиламина (0,3 мл) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-*N*-метилацетамида (580 мг, 2,19 ммоль, 67%). МС (ИЭР) m/z 267,0 $[M+H]^+$

[1183] **Стадия 4.** Раствор 2-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-*N*-метилацетамида (580 мг, 2,19 ммоль) в комплексе боран-тетрагидрофуран (1 М в тетрагидрофуране, 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-*N*-метилэтан-1-амина (170 мг, 0,68 ммоль, 31%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 252,9 $[M+H]^+$

[1184] **Стадия 5.** В раствор 2-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-*N*-метилэтан-1-амина (170 мг, 0,68 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (178 мг, 0,82 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (8 мг, 0,068 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением трет-бутил-(2-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторэтил)(метил)карбамата (195 мг, 0,56 ммоль, 82%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 297,0 $[M+H]^+$

[1185] **Стадия 6.** Раствор трет-бутил-(2-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторэтил)(метил)карбамата (195 мг, 0,56 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (61 мг, 0,11 ммоль), ацетата палладия(II) (13 мг, 0,056 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл) в

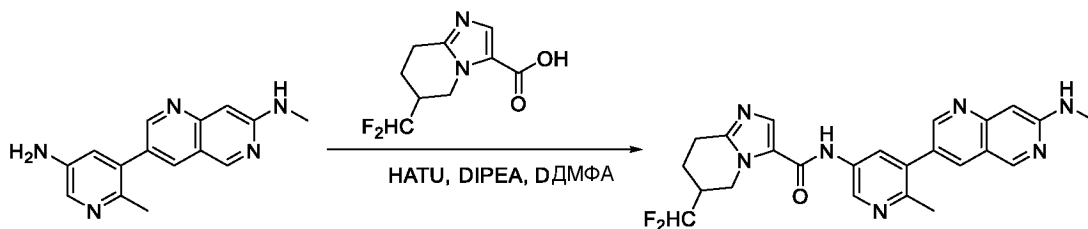
этаноле (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением этил-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1,1-дифторэтил)пиколината (135 мг, 0,39 ммоль, 70%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 345,1 $[M+H]^+$

[1186] **Стадия 7.** Смесь этил-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1,1-дифторэтил)пиколината (135 мг, 0,39 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (49 мг, 1,17 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и подкисляли хлористоводородной кислотой до $pH = 5$. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 6-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1,1-дифторэтил)пиколиновой кислоты (103 мг, 0,33 ммоль, 84%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 261,1 $[M+H]^+$

[1187] **Стадия 8.** Раствор 6-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1,1-дифторэтил)пиколиновой кислоты (50 мг, 0,16 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (42 мг, 0,16 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (182 мг, 0,48 ммоль) и триэтиламина (0,1 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Очищали неочищенный остаток путем флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/8) с получением трет-бутил(2,2-дифтор-2-(6-((6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)этил)(метил)карбамата (75 мг, 0,13 ммоль, 83%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 564,2 $[M+H]^+$

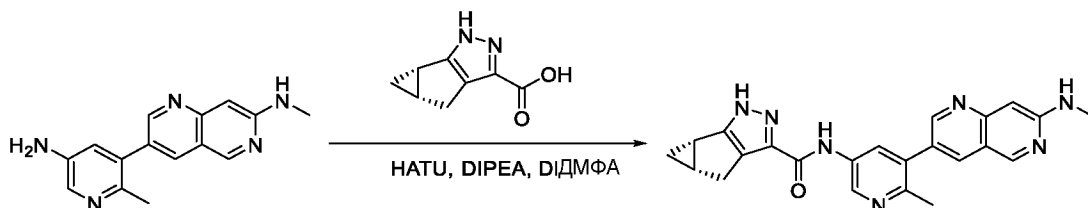
[1188] **Стадия 9.** Смесь трет-бутил(2,2-дифтор-2-(6-((6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)этил)(метил)карбамата (75 мг, 0,13 ммоль) в трифторуксусной кислоте (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 6-(1,1-дифтор-2-(метиламино)этил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (18,2 мг, 0,04 ммоль, 30%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,58 (s, 1H), 9,03 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,25 (dt, $J = 9,8, 4,6$ Гц, 3H), 7,97 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,95 (q, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,61 (t, $J = 14,7$ Гц, 2H), 2,88 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 464,1 $[M+H]^+$

Пример 199. Синтез 6-(дифторметил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 251)



[1189] В раствор 6-(дифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазол[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,14 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (55 мг, 0,42 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (105 мг, 0,28 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (37 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 6-(дифторметил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (10 мг, 0,022 ммоль, 15%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,22 (с, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,21-6,07 (м, 1H), 4,63-4,58 (м, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,84-2,82 (м, 1H), 2,67-2,66 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,41-2,39 (м, 1H), 1,76-1,71 (м, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 464,1 [M+H]⁺

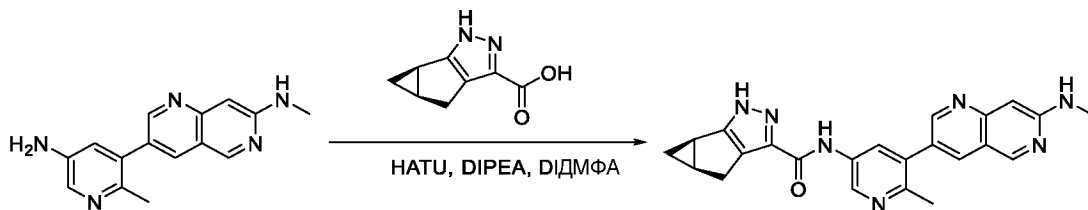
Пример 200. Синтез (4*aS*,5*aS*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,4*a*,5,5*a*-тетрагидро-1*H*-циклопропана[4,5]циклопента[1,2-с]пирозол-3-карбоксамида (Соединения 252)



[1190] К раствору (4*aS*,5*aS*)-4,4*a*,5,5*a*-тетрагидро-1*H*-циклопропана[4,5]циклопента[1,2-с]пирозол-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,18 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (35 мг, 0,27 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-

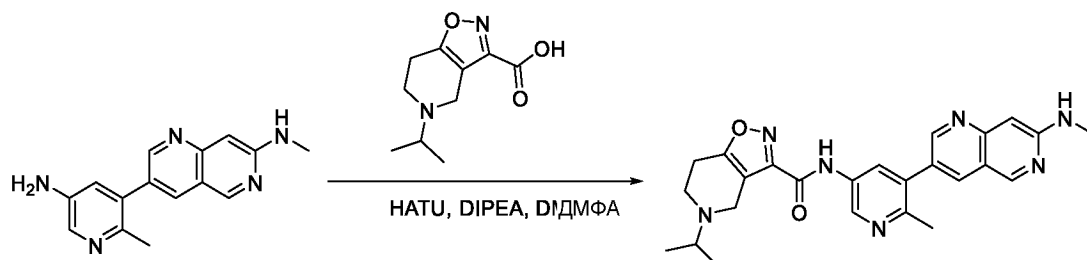
ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (48 мг, 0,18 ммоль) и гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (84 мг, 0,22 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением (4*aS*,5*aS*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,4*a*,5,5*a*-тетрагидро-1*H*-циклопропана[4,5]циклопента[1,2-*c*]пиразол-3-карбоксамид (8,9 мг, 0,02 ммоль, 14%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,97 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 0,4 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,90-2,89 (m, 4H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,19-2,17 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 1H), 0,27-0,26 (m, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 412,1 [M+H]⁺

Пример 201. Синтез (4*aR*,5*aR*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,4*a*,5,5*a*-тетрагидро-1*H*-циклопропа[4,5]циклопента[1,2-*c*]пиразол-3-карбоксамид (Соединение 253)



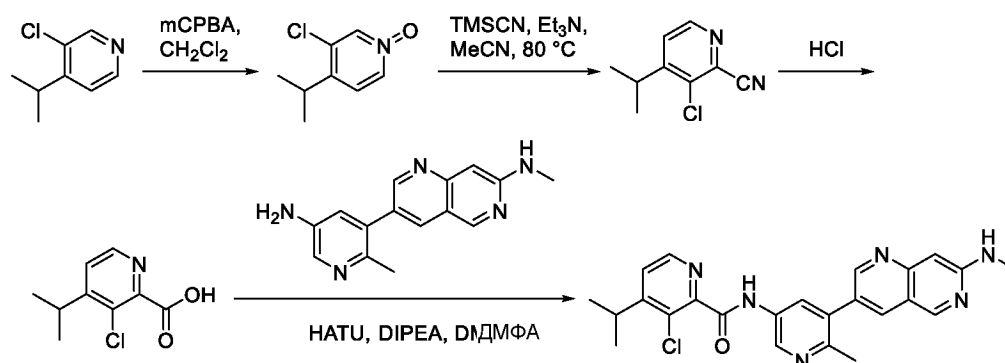
[1191] К раствору (4*aR*,5*aR*)-4,4*a*,5,5*a*-тетрагидро-1*H*-циклопропан[4,5]циклопента[1,2-*c*]пиразол-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,18 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,1 мл), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (48 мг, 0,18 ммоль) и гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (137 мг, 0,36 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением (4*aR*,5*aR*)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,4*a*,5,5*a*-тетрагидро-1*H*-циклопропана[4,5]циклопента[1,2-*c*]пиразол-3-карбоксамид (6,9 мг, 0,02 ммоль, 9%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,12 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 3,8 Гц, 3H), 2,84 – 2,59 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,21 (s, 2H), 1,14 (td, *J* = 7,8, 4,6 Гц, 1H), 0,28 (s, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 412,2 [M+H]⁺

Пример 202. Синтез 5-изопропил-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,5-с]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 254)



[1192] Смесь 5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,5-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (50 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (68 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5-изопропил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,5-с]пиридин-3-карбоксамида (30 мг, 0,068 ммоль, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 1*H* ЯМР δ 11,04 (s, 1*H*), 8,99 (s, 1*H*), 8,87 (dd, *J* = 19,7, 2,3 Гц, 2*H*), 8,30 (d, *J* = 2,0 Гц, 1*H*), 8,20 (d, *J* = 2,3 Гц, 1*H*), 6,97 (d, *J* = 4,9 Гц, 1*H*), 6,63 (s, 1*H*), 3,75 (s, 2*H*), 3,32 (d, *J* = 9,4 Гц, 1*H*), 3,19 – 2,76 (m, 3*H*), 2,79 (d, *J* = 20,4 Гц, 2*H*), 2,77 (dd, *J* = 19,5, 14,3 Гц, 2*H*), 2,50 (dd, *J* = 5,0, 3,3 Гц, 3*H*), 1,05 (d, *J* = 6,5 Гц, 6*H*). МС (ИЭР) *m/z* 458 [*M*+*H*]⁺

Пример 203. Синтез 3-хлор-4-изопропил-N-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 256)



[1193] **Стадия 1.** Смесь 3-хлор-4-изопропилпиридина (0,7 г, 4,5 ммоль) и 3-хлорбензопероксоовой кислоты (0,85 г, 5,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при 20 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл) и

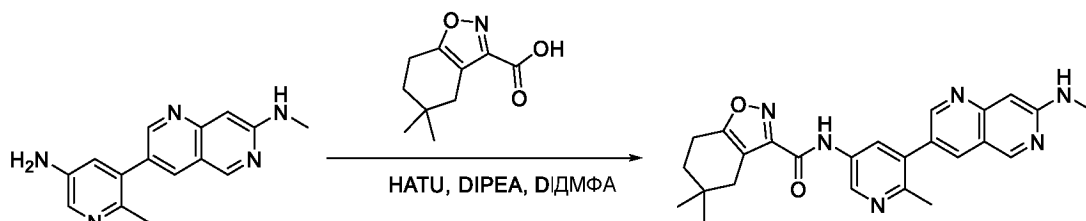
экстрагировали этилацетатом (40 мл х 3). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол/дихлорметан = 1/7) с получением 3-хлор-4-изопропилпиридин-1-оксида (0,24 г, 1,4 ммоль, 30%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 172,0 $[M+H]^+$

[1194] **Стадия 2.** Смесь 1-оксида 3-хлор-4-изопропилпиридина (0,24 г, 1,4 ммоль), триметилсиланкарбонитрила (554 мг, 5,6 ммоль) и триэтиламина (565 мг, 5,6 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 10/2) с получением 3-хлор-4-изопропилпиколинитрила (227 мг, 1,26 ммоль, 90%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 181,0 $[M+H]^+$

[1195] **Стадия 3.** Раствор 3-хлор-4-изопропилпиколинитрила (227 мг, 1,26 ммоль) в концентрированной хлористоводородной кислоте (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-хлор-4-изопропилпиколиновой кислоты (200 мг, 1,0 ммоль, 80%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 200,1 $[M+H]^+$

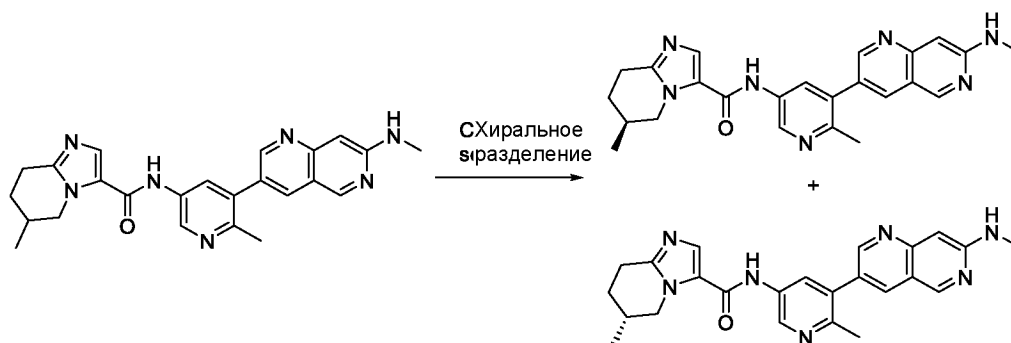
[1196] **Стадия 4.** Смесь 3-хлор-4-изопропилпиколиновой кислоты (40 мг, 0,2 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (52 мг, 0,2 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (152 мг, 0,4 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (77 мг, 0,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл х 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 3-хлор-4-изопропил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (50 мг, 0,11 ммоль, 56%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,83 (dd, *J* = 25,6, 2,3 Гц, 2H), 8,56 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,96 (q, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,40 (dt, *J* = 13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H). МС (ИЭР) m/z 447,1 $[M+H]^+$

Пример 204. Синтез 5,5-диметил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изоксазол-3-карбоксамид (Соединение 257)



[1197] Раствор 5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изоксазол-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (41 мг, 0,15 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (114 мг, 0,30 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (58 мг, 0,45 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5,5-диметил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изоксазол-3-карбоксамид (17,5 мг, 0,04 ммоль, 26%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,86 (d, *J* = 3,6 Гц, 3H), 2,77 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 1,61 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 0,97 (s, 6H). МС (ИЭР) *m/z* 443,1 [M+H]⁺

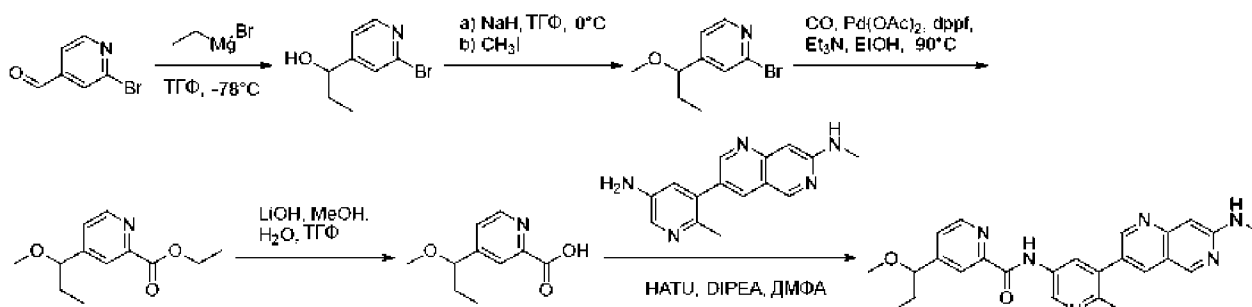
Пример 205. Синтез (S)-6-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид и (R)-6-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид (Соединения 258 и 259)



[1198] Энантиомеры 6-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид (40 мг, 0,094

ммоль) разделяли с помощью хиральной СФХ (Инструмент: SFC-150 (Waters); Колонка: OD 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/[MeOH/ацетонитрил (0,2% NH₃ (7 М в MeOH)) 1:1] = 45/55; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 3,6 мин.), которую произвольно обозначали как (*S*)-6-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (8,6 мг, 0,020 ммоль), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,04 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,46-1,53 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 12,5 Гц, 1H), 2,02 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,86-2,90 (m, 4H), 3,61 (t, *J* = 10,5 Гц, 1H), 4,51 (dd, *J*₁ = 5,0 Гц, *J*₂ = 13,5 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,95 (q, *J* = 4,5 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,80 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,15 (s, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 428,2 [M+H]⁺; и второго элюирующего энантиомера (время удерживания 4,4 мин.), который произвольно обозначали как (*R*)-6-метил-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид ((11,7 мг, 0,027 ммоль), в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,04 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,48-1,53 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 12,0 Гц, 1H), 2,02 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,86-2,90 (m, 4H), 3,61 (t, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,51 (dd, *J*₁ = 6,0 Гц, *J*₂ = 13,5 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,94 (q, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,80 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,15 (s, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 428,2 [M+H]⁺

Пример 206. Синтез 4-(1-метоксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (Соединение 260)



[1199] **Стадия 1.** Охлаждали раствор 2-бромизоникотинальдегида (1000 мг, 5,38 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) до -78 °С. Добавляли по каплям раствор бромида этилмагния (8,0 мл, 16,13 ммоль, 2 М в тетрагидрофуране). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. Гасили смесь насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(2-бромпиридин-4-ил)пропан-1-ола (470 мг, 2,18 ммоль, 41%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 218,2 $[M+H]^+$

[1200] **Стадия 2.** В раствор 1-(2-бромпиридин-4-ил)пропан-1-ола (470 мг, 2,18 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли гидрид натрия (261 мг, 6,53 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 10 минут, а затем добавляли йодметан (371 мг, 2,61 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и солевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 2-бром-4-(1-метоксипропил)пиридина (360 мг, 1,57 ммоль, 72%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 230,2 $[M+H]^+$

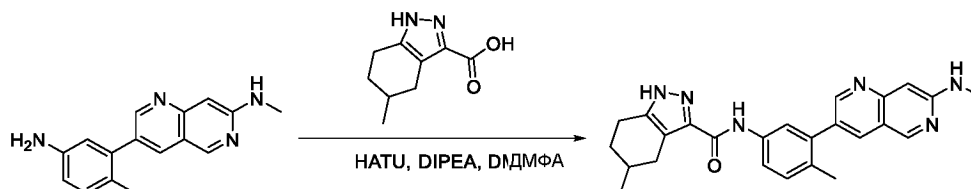
[1201] **Стадия 3.** Раствор 2-бром-4-(1-метоксипропил)пиридина (360 мг, 1,57 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (174 мг, 0,31 ммоль), ацетата палладия (II) (70 мг, 0,31 ммоль) и триэтиламина (476 мг, 4,72 ммоль) в этаноле (8 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода. После завершения охлаждали реакцию смесь до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 5/4) с получением этил-4-(1-метоксипропил)пиколинат (300 мг, 1,35 ммоль, 86%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 224,2 $[M+H]^+$

[1202] **Стадия 4.** Моногидрат гидроксида лития (170 мг, 4,04 ммоль) добавляли к раствору этил-4-(1-метоксипропил)пиколината (300 мг, 1,35 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл), метаноле (3 мл) и воде (3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и концентрировали. Водный слой подкисляли до pH = 3 с помощью 4 н. раствора хлористого водорода и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 4-(1-метоксипропил)пиколиновой кислоты (80 мг, 0,41 ммоль, 31%) в виде белого твердого

вещества. МС (ИЭР) m/z 196,1 $[M+H]^+$

[1203] **Стадия 5.** К раствору 4-(1-метоксипропил)пиколиновой кислоты (80 мг, 0,41 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламина (159 мг, 1,23 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (234 мг, 0,62 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (109 мг, 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 4-(1-метоксипропил)-*N*-(6-метил-5-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)пиридин-3-ил)пиколинамида (32,3 мг, 0,073 ммоль, 18%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,82 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,63-1,76 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,87 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,33 (t, $J = 6,5$ Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,31 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 8,73 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,87 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 10,97 (s, 1H). МС (ИЭР) m/z 443,2 $[M+H]^+$

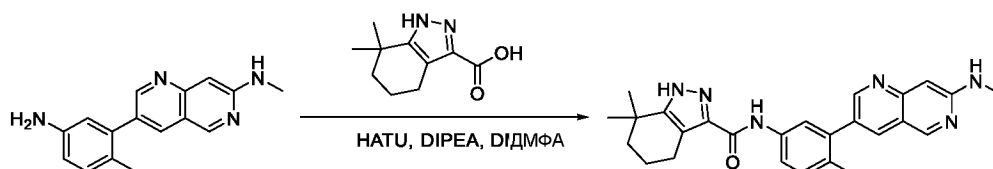
Пример 207. Синтез 5-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-3-карбоксамид (Соединение 261)



[1204] Смесь 5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-3-карбоновой кислоты (36 мг, 0,2 ммоль), 3-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (53 мг, 0,2 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (152 мг, 0,4 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (77 мг, 0,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-3-карбоксамид (14 мг, 0,03 ммоль, 16%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,92 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Гц,

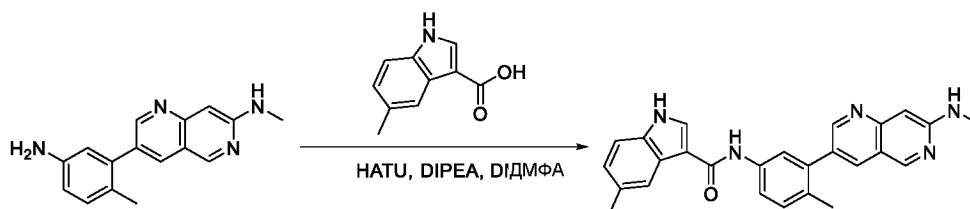
1H), 6,89 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,91 (dd, $J = 16,4, 4,7$ Гц, 1H), 2,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,70 (d, $J = 14,6$ Гц, 1H), 2,62 (m, $J = 16,0$ Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (dd, $J = 16,2, 9,8$ Гц, 1H), 1,88 – 1,67 (m, 2H), 1,44 – 1,32 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 427,2 $[M+H]^+$

Пример 208. Синтез 7,7-диметил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-3-карбоксамид (Соединение 262)



[1205] Смесь 7,7-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (50 мг, 0,18 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (68 мг, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (67 мг, 0,54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм С18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 7,7-диметил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-3-карбоксамид (30 мг, 0,068 ммоль, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,98 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,64 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 1,57 (d, $J = 4,2$ Гц, 2H), 1,25 (d, $J = 11,5$ Гц, 6H). МС (ИЭР) m/z 441 $[M+H]^+$

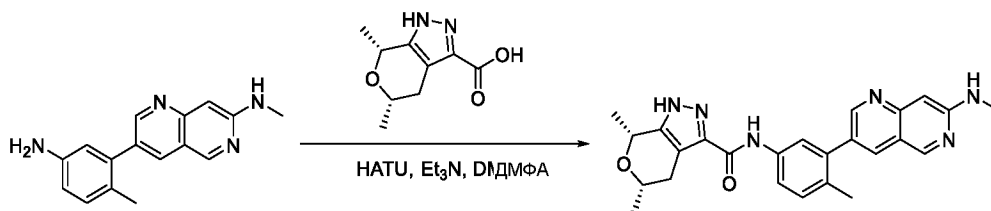
Пример 209. Синтез 5-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (Соединение 263)



[1206] К раствору 5-метил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (250 мг, 1,43 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (374 мг, 2,86 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (536 мг, 1,43 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин

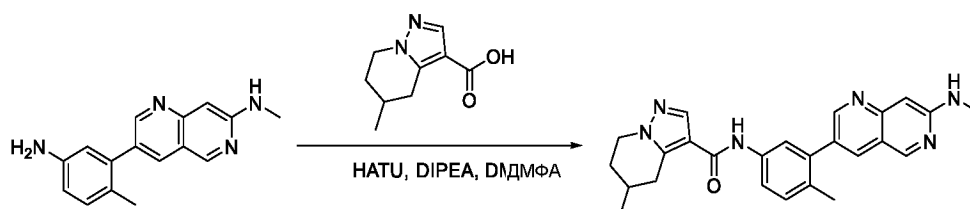
(377 мг, 1,43 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: 30%-70% за 15 минут) с получением 5-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (12,2 мг, 0,029 ммоль, 2%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,62 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,01 - 6,99 (m, 1H), 6,91 - 6,90 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 5,2 Гц, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 422,2 [M+H]⁺

Пример 210. Синтез (5*S*,7*R*)-5,7-диметил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-1,4,5,7-тетрагидропирано[3,4-с]пиразол-3-карбоксамид (Соединение 264)



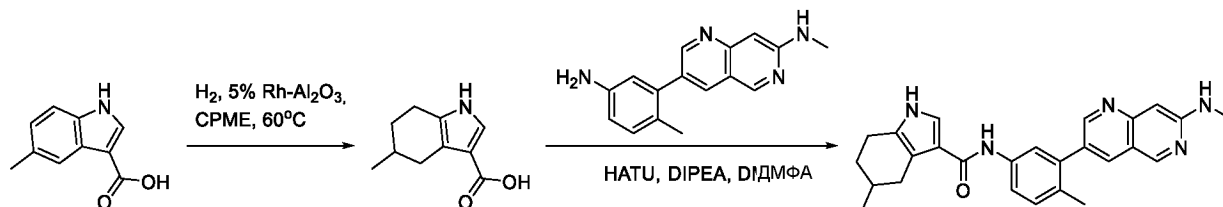
[1207] Раствор (5*S*,7*R*)-5,7-диметил-1,4,5,7-тетрагидропирано[3,4-с]пиразол-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,15 ммоль), 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (40 мг, 0,15 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (114 мг, 0,30 ммоль) и триэтиламина (0,1 мл) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением (5*S*,7*R*)-5,7-диметил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-1,4,5,7-тетрагидропирано[3,4-с]пиразол-3-карбоксамид (4,9 мг, 0,01 ммоль, 7%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,15 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,80 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,37 (dd, *J* = 25,4, 9,0 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 443,1 [M+H]⁺

Пример 211. Синтез 5-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 265)



[1208] К раствору 5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,17 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (64,5 мг, 0,3 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиния-3-оксида (95 мг, 0,25 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (30,8 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл x 3), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил, В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид (11,8 мг, 0,028 ммоль, 16%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,69 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,80 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,22 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,70 – 7,62 (м, 1H), 7,29 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,89 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,19 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4,10 – 3,95 (м, 1H), 3,27 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 2,87 (д, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,47 – 2,41 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,02 – 1,92 (м, 2H), 1,72 – 1,62 (м, 1H), 1,08 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 427,2 [M+H]⁺

Пример 212. Синтез 5-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-3-карбоксамид (Соединение 266)

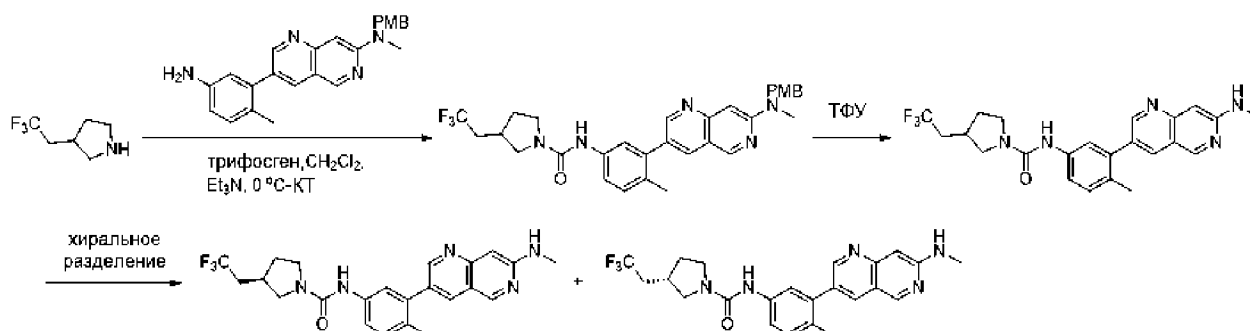


[1209] **Стадия 1.** К раствору 5-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты (500 мг, 2,86 ммоль) в циклопентилметилом эфире (10 мл) при 60 °С добавляли оксид родия и алюминия (5%, 500 мг). Перемешивали реакционную смесь при 60 °С в течение 72 часов в атмосфере водорода. После охлаждения до комнатной температуры реакционную фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ

бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением 5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (170 мг, 0,95 ммоль, 33%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 180,1 $[M+H]^+$

[1210] **Стадия 2.** В раствор 5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (170 мг, 0,95 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (248 мг, 1,90 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (356 мг, 0,95 ммоль) и 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (251 мг, 0,95 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Очищали реакционную смесь с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 5-метил-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-3-карбоксамид (4 мг, 0,0094 ммоль, 1%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,85 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 8,8$ Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 - 2,11 (m, 2H), 1,80 - 1,77 (m, 2H), 1,33 - 1,23 (m, 2H), 1,02 - 1,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z 426,2 $[M+H]^+$

Пример 213. Синтез (*R*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-карбоксамид и (*S*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-карбоксамид (Соединения 267 и 268)



[1211] **Стадия 1.** В раствор 3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидина (100 мг, 0,65 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (0,2 мл) и трифосген (193 мг, 0,65 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С. Добавляли 3-(5-амино-2-метилфенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (250 мг, 0,65 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 4 часов при комнатной температуре. Разбавляли реакционную смесь ледяной водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3).

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир) с получением *N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-карбоксамид (245 мг, 0,43 ммоль, 67%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 564,2 $[M+H]^+$

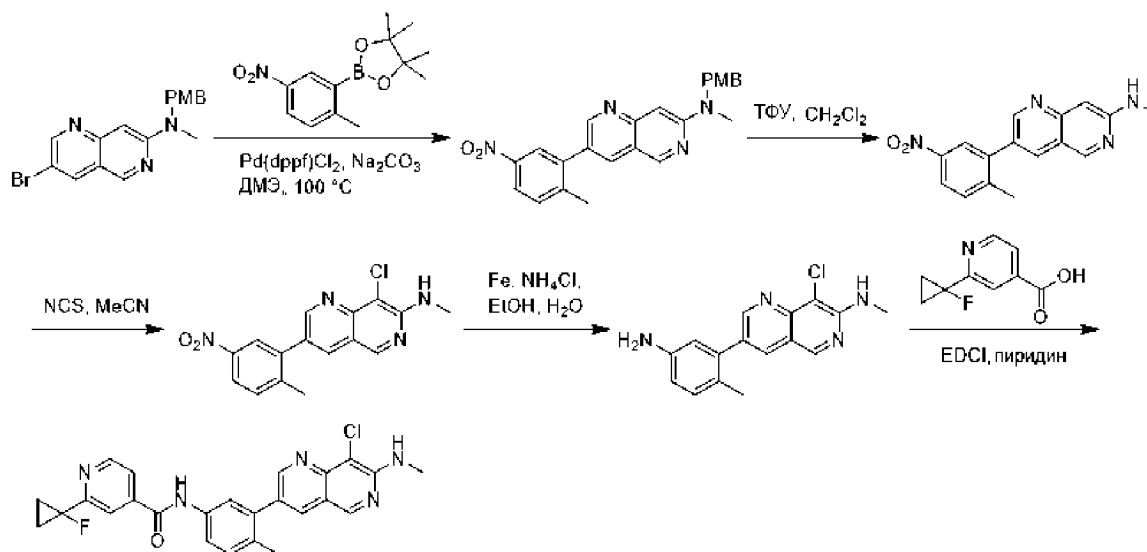
[1212] **Стадия 2.** Смесь *N*-(3-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-карбоксамид (245 мг, 0,43 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-карбоксамид (80 мг, 0,18 ммоль, 42%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 444,1 $[M+H]^+$

[1213] **Стадия 3.** Энантиомеры *N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-карбоксамид (80 мг, 0,18 ммоль) разделяли с помощью хиральной СФХ (Инструмент: SFC-150 (Waters); Колонка: OZ 20 x 250 мм, 10 мкм (Daicel); Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% NH₃ (7 М в MeOH)) = 55/45; Длина волны обнаружения: 214 нм) с получением первого элюированного энантиомера (время удерживания 2,4 мин.), которую произвольно обозначали как (*R*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-карбоксамид (6,8 мг, 0,015 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,85 – 8,82 (m, 2H), 7,99 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,64 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 3,44 (td, *J* = 9,7, 6,8 Гц, 1H), 3,12 (t, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,27 – 2,23 (m, 6H), 1,78 – 1,69 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 444,1 $[M+H]^+$;

и второго элюированного энантиомера (время удерживания 3,1 мин.), который произвольно обозначали как (*S*)-*N*-(4-метил-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-карбоксамид (5,0 мг, 0,011 ммоль), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,85 – 8,83 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 3,84 – 3,78 (m, 1H), 3,64 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 3,45 (td, *J* = 9,7, 6,9 Гц, 1H), 3,12 (t, *J* = 9,4 Гц, 1H), 3,03 (d, *J* = 5,3 Гц, 3H), 2,56 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 6H), 1,78 – 1,72 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z 444,1 $[M+H]^+$

Пример 214. Синтез N-[3-[8-хлор-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил]-4-

метилфенил]-2-(1-фторциклопропил)пиридин-4-карбоксамид (Соединение 269)



[1214] **Стадия 1.** К раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (2 г, 5,58 ммоль) в диметоксиэтано (15 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метил-5-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолан (4,41 г, 16,7 ммоль), дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (408 мг, 558 мкмоль) и карбонат натрия (1,18 г, 11,2 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/1) с получением *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридин-7-амина (1,1 г, 2,63 ммоль, 47%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 415,3 $[M+H]^+$

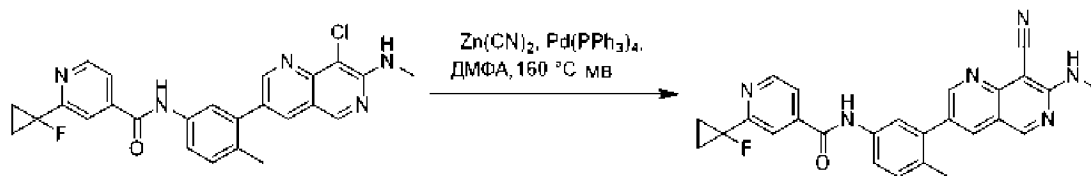
[1215] **Стадия 2.** В раствор *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридин-7-амина (1,1 г, 2,65 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7,70 г, 67,5 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% муравьиной кислоты) с получением *N*-метил-3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридин-7-амина (0,9 г, 2,64 ммоль, 99,6% соли муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 295,4 $[M+H]^+$

[1216] **Стадия 3.** В раствор *N*-метил-3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридин-7-амина (0,7 г, 2,06 ммоль соли муравьиной кислоты) в ацетонитриле (10 мл) по порциям добавляли *N*-хлорсукцинимид (302 мг, 2,26 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/1) с получением 8-хлор-*N*-метил-3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридин-7-амина (290 мг, 882 мкмоль, 43%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 329,1 $[M+H]^+$

[1217] **Стадия 4.** К раствору 8-хлор-N-метил-3-(2-метил-5-нитрофенил)-1,6-нафтиридин-7-амина (340 мг, 1,03 ммоль) в воде (1 мл) и этаноле (5 мл) добавляли железо (288 мг, 5,17 ммоль) и хлорид аммония (55 мг, 10,3 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/1) с получением 3-(5-амино-2-метилфенил)-8-хлор-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (190 мг, 635 мкмоль, 61,5%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 299,4 $[M+H]^+$

[1218] **Стадия 5.** К раствору 2-(1-фторциклопропил)пиридин-4-карбоновой кислоты (109 мг, 602 мкмоль) в пиридине (2 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (173 мг, 903 мкмоль) при 0 °С и затем добавляли 3-(5-амино-2-метилфенил)-8-хлор-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (180 мг, 602 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 50 x 150 мм, 3 мкм, подвижная фаза: А: вода (муравьиная кислота), В: ацетонитрил; В%: от 40% до 70% за 10 мин.) с получением N-[3-[8-хлор-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил]-4-метилфенил]-2-(1-фторциклопропил)пиридин-4-карбоксамид (25,4 мг, 54,5 мкмоль, 9%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,98 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 3,05 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 1,58 - 1,53 (m, 1H), 1,45 - 1,37 (m, 2H). МС (ИЭР) m/z 461,9 $[M+H]^+$

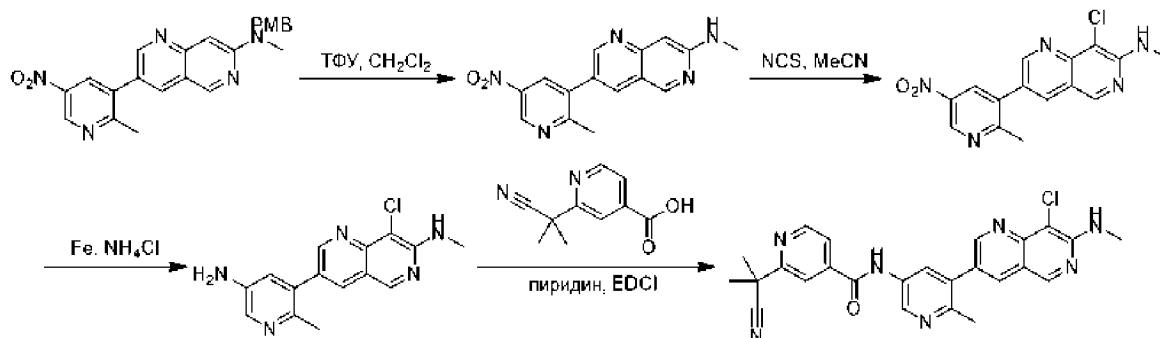
Пример 215. Синтез N-[3-[8-циано-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил]-4-метилфенил]-2-(1-фторциклопропил)пиридин-4-карбоксамид (Соединение 271)



[1219] К раствору N-[3-[8-хлор-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил]-4-метилфенил]-2-(1-фторциклопропил)пиридин-4-карбоксамид (50 мг, 108 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли цианид цинка (63,5 мг, 541 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (12,5 мг, 10,8 мкмоль). Смесь перемешивали при 160 °С в течение 1 часа при микроволновом облучении в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при 0 °С, и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 1), сушили над

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 50 x 150 мм, 3 мкм, подвижная фаза: А: вода (муравьиная кислота), В: ацетонитрил; В%: 45%-60% за 10 мин.) и затем повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 30 x 75 мм, 3 мкм, подвижная фаза: А: вода (хлористоводородная кислота), В: ацетонитрил; В%: 49%-69%) с получением *N*-[3-[8-циано-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил]-4-метилфенил]-2-(1-фторциклопропил)пиридин-4-карбоксамида (26,0 мг, 54,6 мкмоль, 50%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,29 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,71 ($J = 2,4, 8,3$ Гц, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,68 - 1,59 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 2H). МС (ИЭР) m/z 453,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 216. Синтез *N*-[5-[8-хлор-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил]-6-метил-3-пиридил]-2-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-4-карбоксамида (Соединение 270)



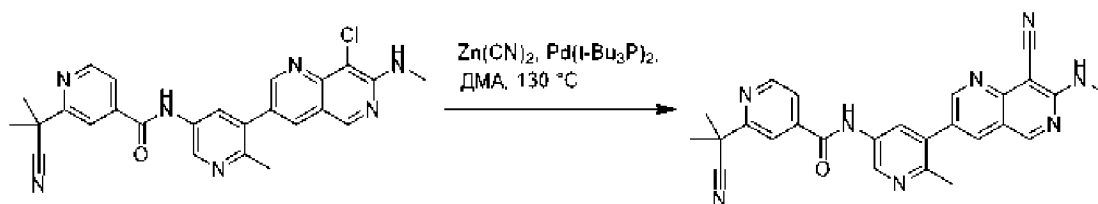
[1220] **Стадия 1.** К раствору *N*-[(4-метоксифенил)метил]-*N*-метил-3-(2-метил-5-нитро-3-пиридил)-1,6-нафтиридин-7-амина (1,5 г, 3,61 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7,70 г, 67,5 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% муравьиной кислоты) с получением *N*-метил-3-(2-метил-5-нитро-3-пиридил)-1,6-нафтиридин-7-амина (1,2 г, 3,52 ммоль, 97%, соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 296,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1221] **Стадия 2.** В раствор *N*-метил-3-(2-метил-5-нитро-3-пиридил)-1,6-нафтиридин-7-амина (0,27 г, 791 мкмоль соли муравьиной кислоты) в ацетонитриле (4 мл) добавляли *N*-хлорсукцинимид (105 мг, 791 мкмоль) при 0 °С и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/1) с получением 8-хлор-*N*-метил-3-(2-метил-5-нитро-3-пиридил)-1,6-нафтиридин-7-амина (130 мг, 354 мкмоль) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 330,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1222] **Стадия 3.** К раствору 8-хлор-N-метил-3-(2-метил-5-нитро-3-пиридил)-1,6-нафтиридин-7-амина (198 мг, 600 мкмоль) в этаноле (6 мл) и воде (1 мл) добавляли железо (268 мг, 4,80 ммоль) и хлорид аммония (481 мг, 9,01 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/1) с получением 3-(5-амино-2-метил-3-пиридил)-8-хлор-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (150 мг, 500 мкмоль, 83%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 300,4 $[M+H]^+$

[1223] **Стадия 4.** К раствору 2-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-4-карбоновой кислоты (28,6 мг, 150 мкмоль) в пиридине (0,5 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (38,4 мг, 200 мкмоль) и 3-(5-амино-2-метил-3-пиридил)-8-хлор-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амин (30 мг, 100 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 50 x 150 мм, 3 мкм, подвижная фаза: А: вода (муравьиная кислота), В: ацетонитрил; В%: от 25% до 50% за 10 мин.) с получением *N*-[5-[8-хлор-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил]-6-метил-3-пиридил]-2-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-4-карбоксамид (6,95 мг, 14,7 мкмоль, 15%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 9,03 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,02 - 6,89 (m, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 75H), 3,05 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 3H), 1,77 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 472,0 $[M+H]^+$

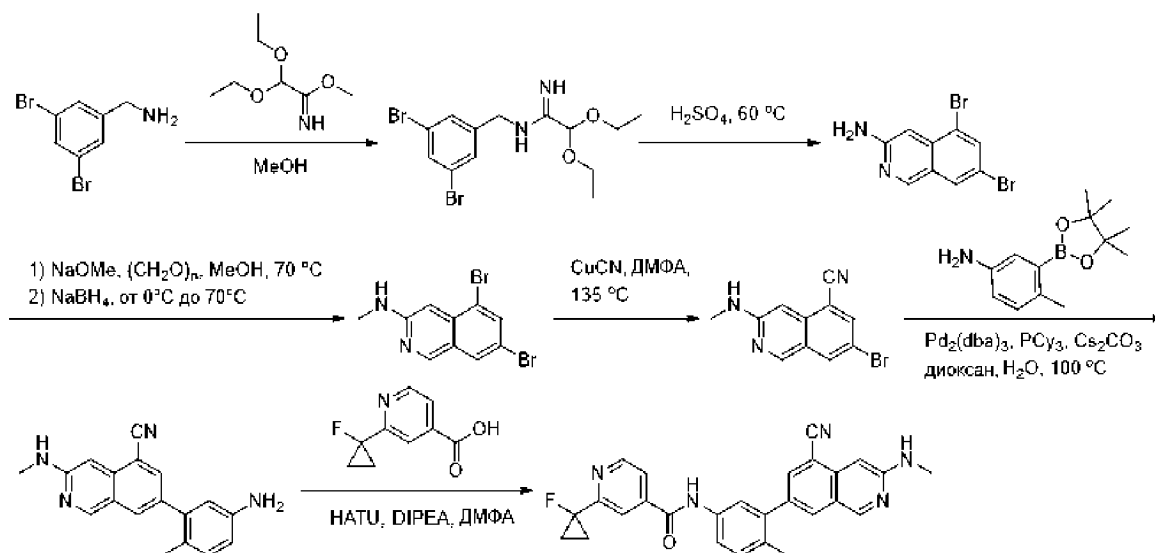
Пример 217. Синтез *N*-[5-[8-циано-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил]-6-метил-3-пиридил]-2-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-4-карбоксамид (Соединение 192)



[1224] К раствору *N*-[5-[8-хлор-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил]-6-метил-3-пиридил]-2-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-4-карбоксамид (60 мг, 127 мкмоль) в *N*-диметилацетамиде (1 мл) добавляли бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладий(0) (13,0 мг, 25,4 мкмоль) и цианид цинка (59,7 мг, 508 мкмоль). Смесь перемешивали при 130 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при 0 °С, и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл x 1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 50 x 150 мм, 3 мкм, подвижная фаза: А: вода (муравьиная кислота), В: ацетонитрил; В%: от 25% до 55% за 10 мин.) с получением *N*-[5-[8-циано-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил]-6-метил-3-пиридил]-2-(1-циано-1-метилэтил)пиридин-4-карбоксамида (5,89 мг, 12,5 мкмоль, 10%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,09 - 9,05 (m, 2H), 8,83 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,37 - 8,27 (m, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 3,08 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,50 - 2,47 (m, 3H), 1,78 (s, 6H). МС (ИЭР) m/z 463,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 218. Синтез *N*-(3-(5-циано-3-(метиламино)изохинолин-7-ил)-4-метилфенил)-2-(1-фторциклопропил)изоникотинамида (Соединение 272)



[1225] **Стадия 1.** Метил-2,2-диэтоксиацетимидат (500 мг, 3,1 ммоль) добавляли к смеси (3,5-дибромфенил)метанамина (400 мг, 1,51 ммоль) в метаноле (10 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали и остаток растворяли в дихлорметане (100 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл) и сушили над сульфатом натрия. Органическую фазу фильтровали и концентрировали с получением *N*-(3,5-дибромбензил)-2,2-диэтоксиацетимидамида (500 мг, 1,26 ммоль, 84%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 393,0, 395,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1226] **Стадия 2.** Раствор *N*-(3,5-дибромбензил)-2,2-диэтоксиацетимидамида (500 мг, 1,26 ммоль) в серной кислоте (5 мл) перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь вливали в ледяную воду (30 мл). Раствор подщелачивали карбонатом калия до pH = 10 и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5,7-дибромизохинолин-

3-амина (330 мг, 1,09 ммоль, 96%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 301,0, 303,0 $[M+H]^+$

[1227] **Стадия 3.** Параформальдегид (328 мг, 10,9 ммоль) добавляли к раствору метанолат натрия (590 мг, 10,9 ммоль) и 5,7-дибромизохинолин-3-амина (330 мг, 1,09 ммоль) в метаноле (15 мл). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 часов. После охлаждения до 0 °С в смесь добавляли боргидрид натрия (413 мг, 10,9 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 70 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в ледяную воду (60 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 7/1) с получением 5,7-дибром-N-метилизохинолин-3-амина (150 мг, 0,47 ммоль, 43%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 315,0, 317,0 $[M+H]^+$

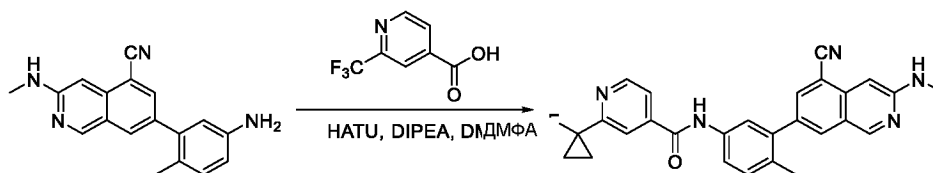
[1228] **Стадия 4.** Смесь 5,7-дибром-N-метилизохинолин-3-амина (150 мг, 0,48 ммоль) и цианида меди(I) (85 мг, 0,96 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 135 °С в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с получением 7-бром-3-(метиламино)изохинолин-5-карбонитрила (130 мг, 0,50 ммоль, 36%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 261,8, 263,7 $[M+H]^+$

[1229] **Стадия 5.** К раствору 7-бром-3-(метиламино)изохинолин-5-карбонитрила (130 мг, 0,50 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (174 мг, 0,75 ммоль), карбонат цезия (33 мг, 0,1 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (69 мг, 0,075 ммоль) и трициклогексилфосфан (42 мг, 0,15 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. Разбавляли смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), затем солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением 7-(5-амино-2-метилфенил)-3-(метиламино)изохинолин-5-карбонитрила (12 мг, 0,04 ммоль, 8%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 289,2 $[M+H]^+$

[1230] **Стадия 6.** Смесь 2-(1-фторциклопропил)изоникотиновой кислоты (8 мг, 0,04

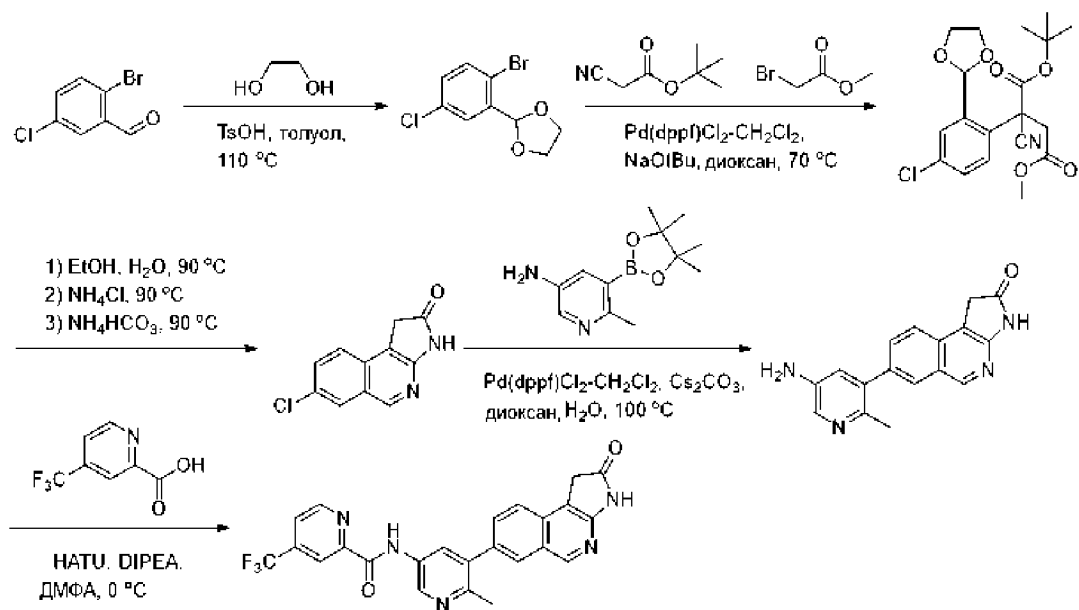
ммоль), 7-(5-амино-2-метилфенил)-3-(метиламино)изохинолин-5-карбонитрила (12 мг, 0,04 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (19 мг, 0,05 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (10 мг, 0,08 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением N-(3-(5-циано-3-(метиламино)изохинолин-7-ил)-4-метилфенил)-2-(1-фторциклопропил)изоникотинамид (7,7 мг, 0,017 ммоль, 43%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,20 – 8,17 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 7,37 – 7,35 (m, 1H), 7,22 – 7,20 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 2,90 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,64 – 1,55 (m, 2H), 1,44 – 1,38 (m, 2H). МС (ИЭР) *m/z* 452,4 [M+H]⁺

Пример 219. Синтез N-(3-(5-циано-3-(метиламино)изохинолин-7-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (Соединение 273)



[1231] Смесь 2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (18 мг, 0,09 ммоль), 7-(5-амино-2-метилфенил)-3-(метиламино)изохинолин-5-карбонитрила (27 мг, 0,09 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (43 мг, 0,11 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (24 мг, 0,19 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил) с получением N-(3-(5-циано-3-(метиламино)изохинолин-7-ил)-4-метилфенил)-2-(трифторметил)изоникотинамида (6,3 мг, 0,013 ммоль, 15%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). МС (ИЭР) *m/z* 462,3 [M+H]⁺

Пример 220. Синтез N-(6-метил-5-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]изохинолин-7-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (Соединение 274)



[1232] **Стадия 1.** К раствору 2-бром-5-хлорбензальдегида (5,5 г, 25 ммоль) в толуоле (250 мл) добавляли этан-1,2-диол (3,1 г, 50 ммоль) и 4-метилбензолсульфовую кислоту (86 мг, 0,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 18 ч с использованием аппарата Дина-Старка. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением 2-(2-бром-5-хлорфенил)-1,3-диоксолана (4,7 г, 17,83 ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 265,0 $[M+H]^+$

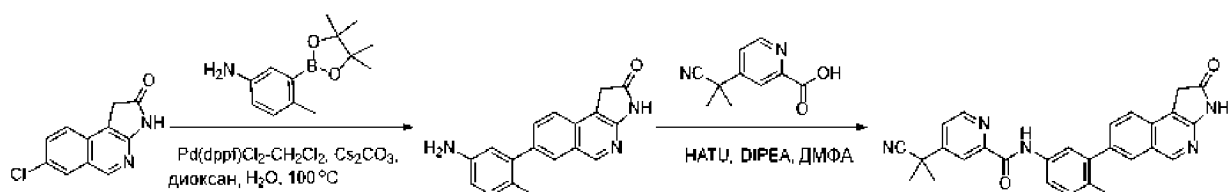
[1233] **Стадия 2.** Смесь комплекса 2-(2-бром-5-хлорфенил)-1,3-диоксолана (2,0 г, 7,58 ммоль), комплекс дихлорметана и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (106 мг, 0,13 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (1,52 г, 15,8 ммоль) и *трет*-бутил-2-цианоацетата (892 мг, 6,32 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 70 °С в течение 4 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры добавляли метил-2-бромацетат (967 мг, 6,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 2/5) с получением 1-*трет*-бутил-4-метил-2-(4-хлор-2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-2-цианосукцината (1,4 г, 3,54 ммоль, 56%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 418,0 $[M+Na]^+$

[1234] **Стадия 3.** Смесь 1-*трет*-бутил-4-метил-2-(4-хлор-2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-2-цианосукцината (198 мг, 0,5 ммоль) в этаноле (6 мл) и воде (4 мл) перемешивали при 90 °С в течение 18 часов в атмосфере азота в пробирке для микроволновой обработки. После охлаждения до комнатной температуры добавляли хлорид аммония (267 мг, 5,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 3 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 М водный раствор бикарбоната аммония (791 мг, 10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли смесь этилацетатом (80 мл) и промывали водой (50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 4/5) с получением 7-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*c*]изохиолин-2(3*H*)-она (14 мг, 0,064 ммоль, 13%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 219,1 [M+H]⁺

[1235] **Стадия 4.** Смесь 7-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*c*]изохиолин-2(3*H*)-она (35 мг, 0,16 ммоль), 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (56 мг, 0,24 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (26 мг, 0,032 ммоль) и карбоната калия (156 мг, 0,4 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,6 мл) перемешивали при 100 °С в течение 48 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, метанол/дихлорметан = 5/100) с получением 7-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]изохиолин-2(3*H*)-она (18 мг, 0,062 ммоль, 39%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 291,1 [M+H]⁺

[1236] **Стадия 5.** Раствор 7-(5-амино-2-метилпиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]изохиолин-2(3*H*)-она (18 мг, 0,062 ммоль), 4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (12 мг, 0,062 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (35 мг, 0,093 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (24 мг, 0,186 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 мин.) с получением *N*-(6-метил-5-(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]изохиолин-7-ил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)пиколинамида (4,5 мг, 0,0097 ммоль, 16%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,10 – 9,02 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,14 – 8,09 (m, 2H), 7,85 – 7,76 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,47 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 464,0 [M+H]⁺

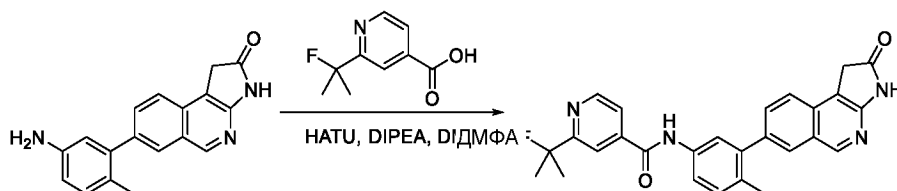
Пример 221. Синтез 4-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]изохинолин-7-ил)фенил)пиколинамида (Соединение 275)



[1237] **Стадия 1.** Раствор 7-хлор-1H-пирроло[2,3-с]изохинолин-2(3H)-она (80 мг, 0,37 ммоль), 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (103 мг, 0,44 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II)дихлорида (30 мг, 0,04 ммоль) и карбоната цезия (358 мг, 1,10 ммоль) в воде (1 мл) и диоксане (5 мл) перемешивали при 90 °С в течение 1 часа в атмосфере аргона. Разбавляли смесь этилацетатом (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир) с получением 7-(5-амино-2-метилфенил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-с]изохинолин-2-она (40 мг, 0,14 ммоль, 38%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 290,2 $[M+H]^+$

[1238] **Стадия 2.** В раствор 7-(5-амино-2-метилфенил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-с]изохинолин-2-она (20 мг, 0,07 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли гексафторфосфат *N,N*-диизопропилэтиламин (27 мг, 0,21 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (39 мг, 0,10 ммоль) и 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновую кислоту (13 мг, 0,07 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 mM бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]изохинолин-7-ил)фенил)пиколинамида (2,1 мг, 0,005 ммоль, 7%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,79 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 7,35 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,72-7,83 (m, 5H), 7,99 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,98 (s, 1H). МС (ИЭР) m/z 462,1 $[M+H]^+$

Пример 222. Синтез 2-(2-фторпропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]изохинолин-7-ил)фенил)изоникотинамида (Соединение 276)



[1239] К раствору 7-(5-амино-2-метилфенил)-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]изохинолин-2-она (30 мг, 0,10 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (40 мг, 0,31 ммоль), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (59 мг, 0,16 ммоль) и 4-(2-цианопропан-2-ил)пиколиновую кислоту (19 мг, 0,10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate 21,2 x 250 мм C18, 10 мкм, подвижная фаза: А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), В: ацетонитрил; В%: от 30% до 70% за 15 минут) с получением 2-(2-фторпропан-2-ил)-*N*-(4-метил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]изохинолин-7-ил)фенил)изоникотинамида (1,1 мг, 0,0052 ммоль, 3%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,69 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (dd, *J*₁ = 2,0 Гц, *J*₂ = 8,0 Гц, 1H), 7,71-7,77 (m, 3H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H). МС (ИЭР) *m/z* 455,1 [M+H]⁺

Пример 223. Биологическая активность иллюстративных соединений

[1240] *Получение ретровируса*: Слитый мутант BRAF-KIAA1549 субклонировали в рMX-IRES-Blasticidin (RTV-016, Cell Biolabs, Сан-Диего, Калифорния). Ретровирус продуцировали путем трансфекции клеток НЕК 293Т ретровирусным мутантным вектором экспрессии BRAF рMXs-IRES-Blasticidin (RTV-016, Cell Biolabs), вектором рCMV-Gag-Pol и вектором рCMV-VSV-G-Envelope. Вкратце, клетки НЕК 293Т высевали в 6-луночный планшет, покрытый поли-D-лизином (2,5x10⁵ клеток на лунку), и инкубировали в течение ночи. На следующий день ретровирусные плазмиды (1 мкг слитого мутанта BRAF-KIAA, 0,32 мкг рCMV-Gag-Pol и 0,165 мкг рCMV-VSV-G) смешивали в 300 мкл среды OptiMem (31985, Life Technologies). Полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут, и затем добавляли к среде OptiMem, содержащей реагент для трансфекции липофектамин (Lipofectamine, 11668, Invitrogen), и инкубировали в течение 20 минут. Затем смесь по каплям добавляли к клеткам НЕК 293Т. На следующий день среду заменяли свежей культуральной средой, и ретровирус собирали через 24 часа.

[1241] *Получение линии гибридных стабильных клеток BRAF-KIAA1549*: Клетки ВаF3 высевали в 96-луночный планшет с V-образным дном (COSTAR #3894) в 80 мкл RPMI/10% FBS и 0,01 нг/мл мышинового IL-3, дополненного 8 мкг/мл полибрена (4x10⁴ клеток/лунку). Клетки трансдуцировали 20 мкл слитого вирусного супернатанта BRAF-KIAA1549 путем центрифугирования в течение 30 минут при 1000 об/мин. Клетки помещали в инкубатор при температуре 37 °C на ночь. На следующий день добавляли 100 мкл RPMI/10% FBS и

0,01 нг/мл мышиноного П-3. Через 24 часа 100 мкл клеток переносили в 24-луночный планшет, содержащий 900 мкл RPMI/10%FBS и 15 мкг/мл бластицидина. Содержимое 24-луночного планшета отбирали на предмет жизнеспособности клеток с помощью CellTiterGlo (Promega) в течение 2-недельного периода. Клетки, которые, как наблюдалось, имели более чем 1-кратную жизнеспособность в течение дня посева, размножали в колбы T25 для банкирования клеток и подтверждения последовательности по Сэнгеру.

[1242] *Анализ на пролиферацию клеток:* Слитые клетки ВаF3 BRAF-KIAA1549 ресуспендировали в концентрации $1,5 \times 10^5$ кл/мл в RPMI, содержащей 10% FBS, инактивированного нагреванием, 1% L-глутамина, и распределяли в двух повторностях (7×10^4 кл/лунку) в 384-луночные планшеты. Для определения влияния соединения на пролиферацию клеток слитые клетки ВаF3 BRAF-KIAA1549 инкубировали в течение 96 часов в присутствии контрольного носителя (ДМСО) или соединения в различных концентрациях. Ингибирование роста клеток определяли с помощью люминесцентного количественного определения (Envision производителя Perkin Elmer) содержания внутриклеточного АТФ с использованием CellTiterGlo (Promega) в соответствии с протоколом, предоставленным производителем. Для определения значений IC_{50} клетки, обработанные средой-носителем, нормализовали как жизнеспособные клетки и анализировали с применением CDD Vault, Collaborative Drug Discovery, Берлингем, Калифорния (алгоритм Левенберга-Марквардта; *Levenberg, K., 1994; Marquardt, D., 1963*).

[1243] В таблицах А1 и А2 каждому соединению присвоен код активности в анализе пролиферации гибридных клеток ВаF3 BRAF-KIAA1549: А, В, С или D. Согласно коду, А представляет собой значение $IC_{50} < 20$ нМ; В представляет собой значение $IC_{50} \geq 20$ нМ и < 100 нМ; С представляет собой значение $IC_{50} \geq 100$ нМ и < 500 нМ; и D представляет собой значение $IC_{50} \geq 500$ нМ.

Таблица А1

№ Соединения	Слитый ВаF3-BRAF:KIAA1549
1	А
2	В
3	А
4	А
5	В
6	А
7	А
8	В
9	А
10	А
11	В
12	В

13	C
14	A
15	B
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	B
22	B
23	B
24	A
25	B
26	B
27	A
28	C
29	A
30	B
31	B
32	A
33	A
34	B
35	B
36	C
37	B
38	B
39	B
40	B
41	B
42	B
43	B
44	B
45	C
46	C
47	C
48	D
49	A
50	C
51	D
52	A
53	B
55	A
56	B
57	A
58	B
59	B
60	A
61	C
62	B
63	B

64	D
65	B
66	B
68	B
69	C
71	B
72	D
75	B
77	B
78	B
79	A
153	B
154	A
175	B
176	B

Таблица А2

№ Соединения	Слитый ВаF3-BRAF:K1AA1549
189	C
190	C
191	B
192	C
193	A
194	B
195	D
196	D
197	D
198	D
199	D
200	A
201	B
202	B
203	A
204	A
205	C
206	B
207	D
208	D
209	D
210	D
211	D
212	D
213	D
214	B
215	B
216	C
217	B
218	B

219	D
220	B
221	B
222	B
223	B
224	C
225	B
226	B
227	B
228	C
229	B
230	B
231	B
232	C
233	B
234	B
235	B
236	B
237	B
238	B
239	D
240	D
241	C
242	B
243	B
244	D
245	B
246	D
247	B
248	B
249	B
250	D
251	C
252	B
253	B
254	C
255	B
256	B
257	B
258	B
259	B
260	B
261	A
262	B
263	A
264	B
265	A
266	B
267	A
269	C

270	D
271	B
272	B
273	C
274	A
275	B
276	A

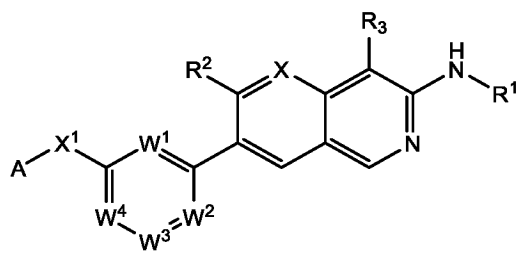
ЭКВИВАЛЕНТЫ

[1244] Подробности одного или более вариантов реализации настоящего раскрытия изложены в сопроводительном описании выше. Несмотря на то, что способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы при практическом применении или тестировании настоящего раскрытия, предпочтительные способы и материалы описаны в настоящем документе. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего раскрытия будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не указывает иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное раскрытие. Все патенты и публикации, цитируемые в настоящем описании, включены посредством ссылки.

[1245] Вышеприведенное описание было представлено лишь в целях иллюстрации и предназначено не для ограничения раскрытия точной формой раскрытия, а формулой изобретения, прилагаемой к настоящему документу.

Формула изобретения

1. Соединение Формулы (0):



(0)

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CR^X или N;

R^X представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или C₁-C₆ алкокси, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или C₁-C₆ алкокси необязательно замещен одним или более галогенами, циано, оксо или OH;

W¹ представляет собой N или CR^{W1};

R^{W1} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

W² представляет собой N или CR^{W2};

R^{W2} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W³ представляет собой N или CR^{W3};

R^{W3} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

W⁴ представляет собой N или CR^{W4};

R^{W4} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или S(C₁-C₆ алкил);

R¹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил, где указанный C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^{1a};

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH₂, NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил), N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси;

R^3 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси; или

R^1 и R^3 совместно с промежуточными атомами образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо;

X^1 представляет собой $-NR^{X1}-*$, $-C(=O)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NR^{X1})-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1}-*$, $-S(=O)_2NR^{X1}-*$, или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к A;

R^{X1} независимо представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

A представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

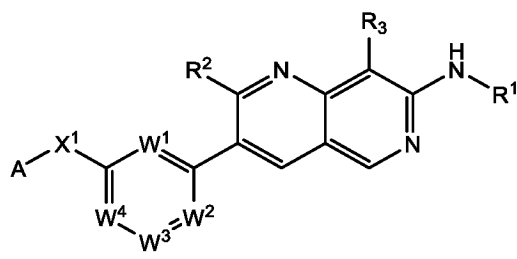
каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12}

циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2}; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH₂, N(R^{A3})₂, C(=O)R^{A3}, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил,

где R^{A3} представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил.

2. Соединение Формулы (I):



(I)

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W¹ представляет собой N или CR^{W1};

R^{W1} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

W² представляет собой N или CR^{W2};

R^{W2} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W³ представляет собой N или CR^{W3};

R^{W3} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

W⁴ представляет собой N или CR^{W4};

R^{W4} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или S(C₁-C₆ алкил);

R¹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил, где указанный C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^{1a};

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH₂, NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил), N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси;

R^3 представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси; или

R^1 и R^3 совместно с промежуточными атомами образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо;

X^1 представляет собой $-NR^{X1}-*$, $-C(=O)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NR^{X1})-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1}-*$, $-S(=O)_2NR^{X1}-*$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к A;

R^{X1} независимо представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

A представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{12}

циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2}; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH₂, N(R^{A3})₂, C(=O)R^{A3}, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил,

где R^{A3} представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил.

3. Соединение Формулы (I):



(I)

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W¹ представляет собой N или CR^{W1};

R^{W1} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

W² представляет собой N или CR^{W2};

R^{W2} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W³ представляет собой N или CR^{W3};

R^{W3} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил;

W⁴ представляет собой N или CR^{W4};

R^{W4} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или S(C₁-C₆ алкил);

R¹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a};

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH₂, NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил), N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил;

R² представляет собой H, циано, оксо, OH, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или C₁-C₆ алкокси;

X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NH)-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1-*}$, $-S(=O)_2NR^{X1-*}$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к А;

R^{X1} представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} ;

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

А представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

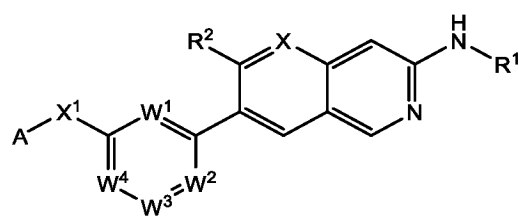
каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где R^{A3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

4. Соединение по п. 1, имеющее Формулу (II'),



(II')

его изомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CR^X или N;

R^X представляет собой H, галоген, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси необязательно замещен одним или более галогенами, циано, оксо или OH;

W^1 представляет собой N или CR^{W1} ;

R^{W1} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^2 представляет собой N или CR^{W2} ;

R^{W2} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил необязательно замещен одним или более галогеном;

W^3 представляет собой N или CR^{W3} ;

R^{W3} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

W^4 представляет собой N или CR^{W4} ;

R^{W4} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или $S(C_1$ - C_6 алкил);

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, NH_2 , $NHC(=O)O(C_1$ - C_6 алкил), $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой H, циано, оксо, OH, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси;

X^1 представляет собой $-NR^{X1-*}$, $-C(=O)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-NR^{X1}C(=O)O-*$, $-NR^{X1}N=C-*$, $-NR^{X1}C(=NH)-*$, $-NR^{X1}C(=NH)NR^{X1-*}$, $-NR^{X1}C(=O)NR^{X1-*}$, $-S(=O)_2NR^{X1-*}$ или $-NR^{X1}S(=O)_2-*$, где * обозначает присоединение к A;

R^{X1} представляет собой H, $S(=O)_2R^{X1a}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{X1a} ,

каждый R^{X1a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном;

A представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

каждый R^A независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A1} , NH_2 , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, $(=N)R^{A1}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 , NHR^{A2} , $N(R^{A2})_2$, $C(=O)R^{A2}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, циано, OH, NH_2 , $N(R^{A3})_2$, $C(=O)R^{A3}$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил,

где R^{A3} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где:

W^1 представляет собой CR^{W1} ;

R^{W1} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил;

W^2 представляет собой N или CR^{W2} ;

R^{W2} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил;

W^3 представляет собой N или CR^{W3} ;

R^{W3} представляет собой H или галоген;

W^4 представляет собой N или CR^{W4} ;

R^{W4} представляет собой H или галоген;

R^1 представляет собой H или C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1a} ;

каждый R^{1a} представляет собой циано;

R^2 представляет собой H или циано;

X^1 представляет собой $-NR^{X1}-*$, $-C(=O)NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)-*$ или $-NR^{X1}C(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к A;

R^{X1} представляет собой H;

A представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-8\text{-членный гетероциклоалкил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^A ;

каждый R^A независимо представляет собой галоген, OH, OR^{A1} , NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_3-C_8 циклоалкил, где C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_3-C_8 циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 или C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{A2} ; и

каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, OH или C_1-C_6 алкил.

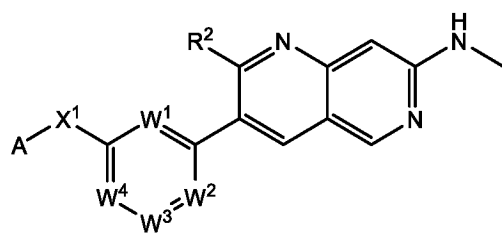
6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^1 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или C_1-C_6 алкокси необязательно замещен одним или более R^{1a} .

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{1a} представляет собой циано.

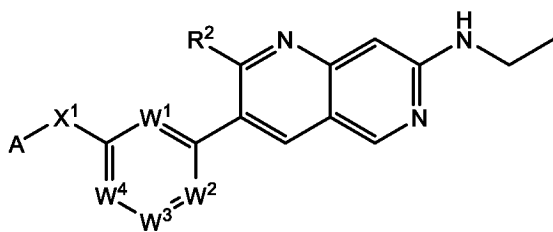
8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 представляет собой H или циано.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 представляет собой H или циано.

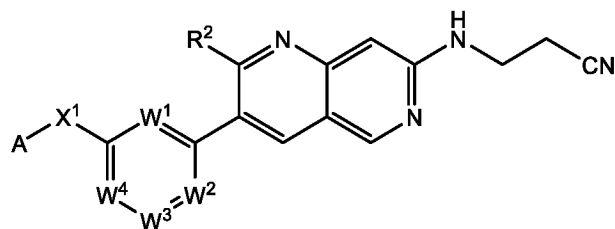
10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где X^1 представляет собой $-NR^{X1}-*$, $-NR^{X1}C(=O)-*$, $-C(=O)NR^{X1}-*$ или $-NR^{X1}C(=NH)-*$, где * обозначает присоединение к А.
11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{X1} представляет собой H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{X1a} .
12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{X1a} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, где C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогеном.
13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где А представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, где C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$ представляет собой необязательно замещенный одним или более R^A .
14. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^A представляет собой галоген, циано, OH, $O(R^{A1})$, NHR^{A1} , $N(R^{A1})_2$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_3-C_{12} циклоалкил, где C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_3-C_{12} циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{A1} .
15. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{A1} представляет собой галоген, циано, оксо, OH, OR^{A2} , NH_2 или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{A2} .
16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{A2} представляет собой галоген, OH или C_1-C_6 алкил.
17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где указанное соединение имеет Формулу (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e) или (I-f):



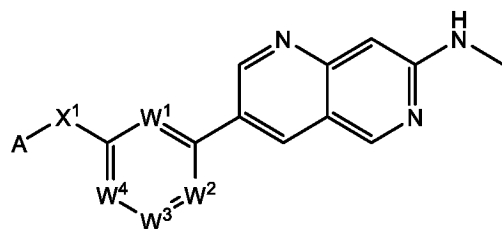
(I-a)



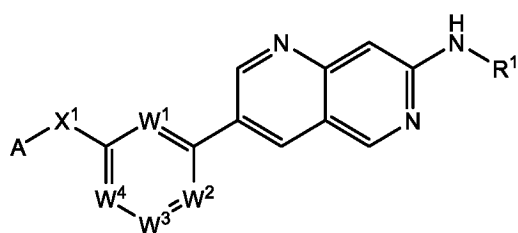
(I-b)



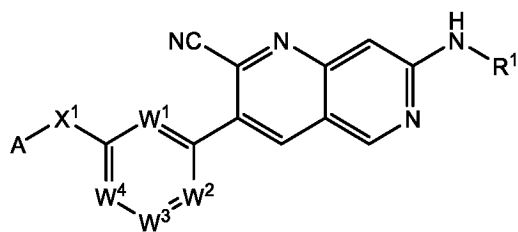
(I-c)



(I-d)



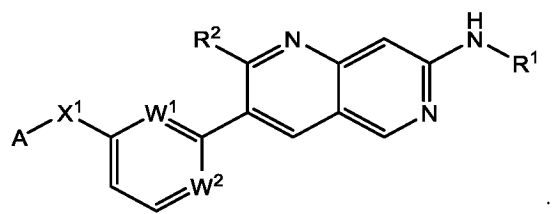
(I-e)



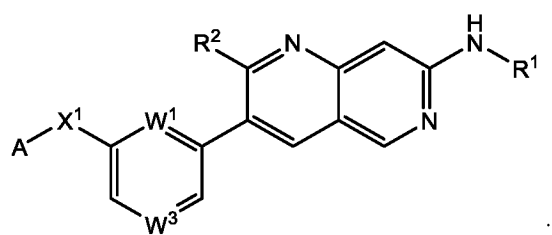
(I-f)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

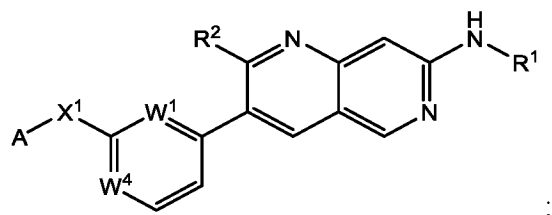
18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где указанное соединение имеет Формулу (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r), (I-s) или (I-t):



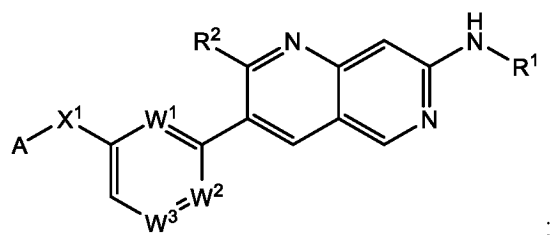
(I-g)



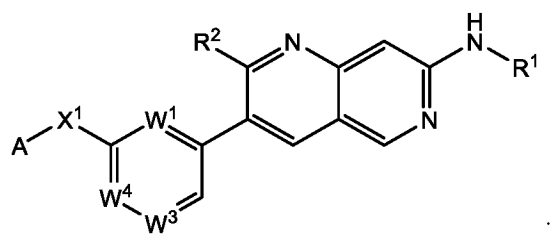
(I-h)



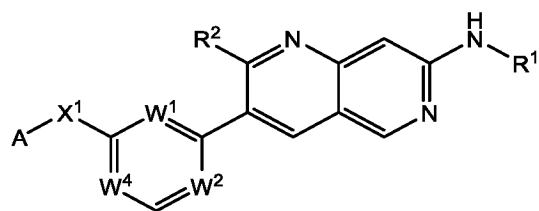
(I-i)



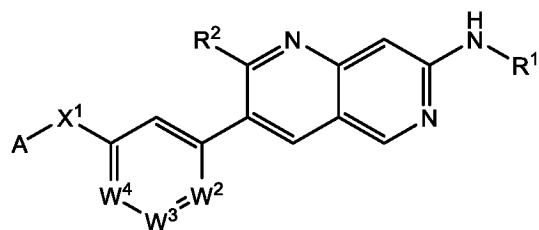
(I-j)



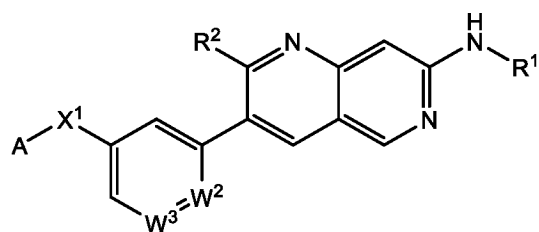
(I-k)



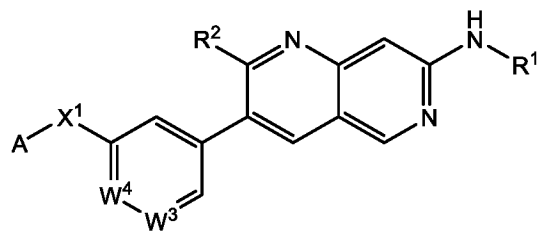
(I-l)



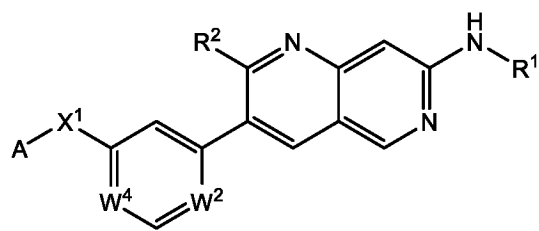
(I-m)



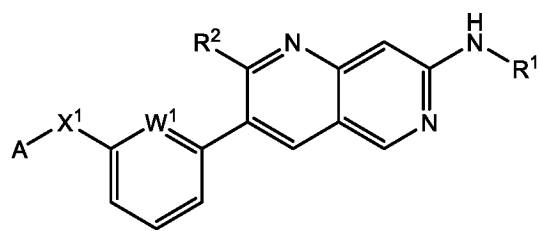
(I-n)



(I-o)

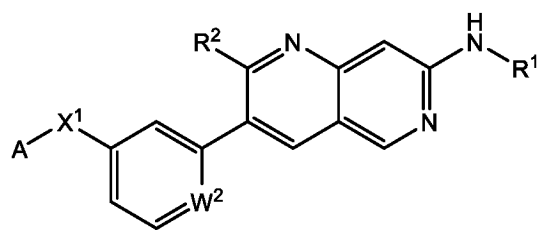


(I-p)

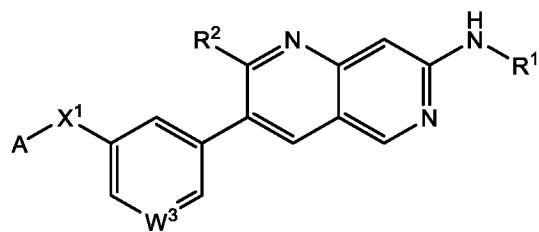


(I-q)

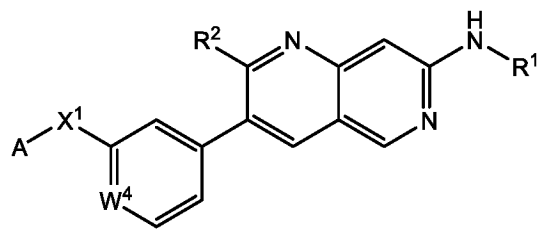
14



(I-r)



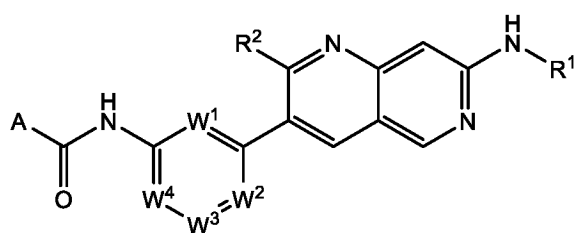
(I-s)



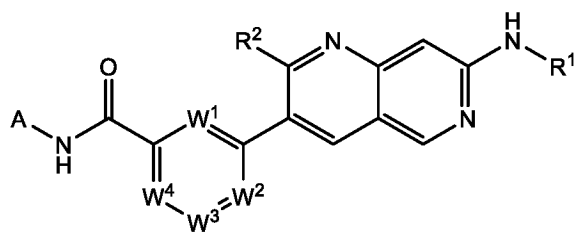
(I-t)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

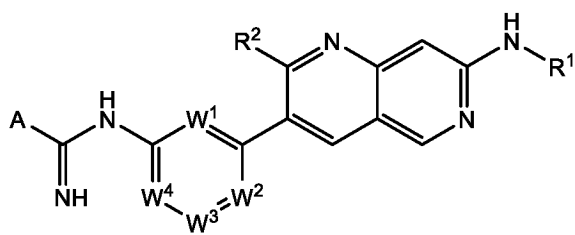
19. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где указанное соединение имеет Формулу (I-u), (I-v), (I-w) или (I-x):



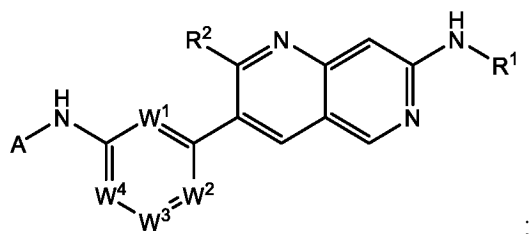
(I-u)



(I-v)



(I-w)



(I-x)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

20. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где указанное соединение выбрано из соединений, описанных в Таблице I или Таблице II, или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

22. Способ лечения или предотвращения рака у субъекта, включающий введение указанному субъекту соединения по любому из предшествующих пунктов.

23. Соединение по любому из предшествующих пунктов для лечения или предотвращения рака у субъекта.

24. Применение соединения по любому из предшествующих пунктов для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения рака у субъекта.

25. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих пунктов, где рак характеризуется по меньшей мере одной онкогенной мутацией в гене *BRAF*.

26. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих пунктов, где рак характеризуется по меньшей мере одним онкогенным вариантом B-Raf.

27. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих пунктов, где субъект имеет по меньшей мере одну онкогенную мутацию в гене *BRAF*.
28. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих пунктов, где субъект имеет по меньшей мере одну опухоль и/или раковую клетку, которая экспрессирует онкогенный вариант B-Raf.
29. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих пунктов, где онкогенная мутация представляет собой мутацию класса I, класса II или класса III.
30. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих пунктов, где онкогенный вариант B-Raf может представлять собой любой из вариантов B-Raf, представленных в Таблице 1b.
31. Способ, соединение или применение по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой гематологический рак, солидный рак, меланому, рак молочной железы, рак головы и шеи, пищеводно-желудочный рак, рак желудка и тонкой кишки, рак легкого, мезотелиому, гепатобилиарный рак, рак поджелудочной железы, рак почки, рак толстого кишечника и прямой кишки, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, саркому мягких тканей, рак ЦНС и головного мозга, рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого (НМЛР), рак толстого кишечника и прямой кишки, меланому, рак щитовидной железы, гистиоцитоз, рак тонкой кишки, нейроэндокринный рак желудочно-кишечного тракта, карциному неизвестной первичной локализации, немеланомный рак кожи, рак предстательной железы, рак желудка, неходжкинскую лимфому, папиллярную карциному щитовидной железы или глиобластому.