

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035039**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.21

(21) Номер заявки
201891861

(22) Дата подачи заявки
2015.08.03

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) 2-(МОРФОЛИН-4-ИЛ)-1,7-НАФТИРИДИНЫ

(31) **14179692.0; 15159342.3**

(32) **2014.08.04; 2015.03.17**

(33) **EP**

(43) **2019.01.31**

(62) **201790306; 2015.08.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

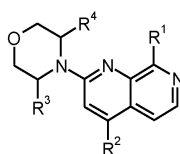
(72) Изобретатель:
**Вортманн Ларс, Люккинг Ульрих,
Лефранк Жульен, Брим Ханс,
Коппитц Маркус, Айс Кнут (DE),
Фон-Нуссбаум Франц (FR), Бадер**

**Беньямин, Венгнер Антье Маргарет,
Зимайстер Герхард, Боне Вильгельм,
Линау Филип, Грудзинска-Гёбель
Йоанна, Мосмайер Дитер, Эбершпехер
Уве (DE), Шик Ханс (умер)**

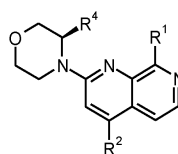
(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2011163527
WO-A1-2010073034**

(57) Изобретение относится к замещенным 2-(морфолин-4-ил)-1,7-нафтиридиновым соединениям общей формулы (I) или (Ib):



(I)



(Ib)

к способам получения указанных соединений, к промежуточным соединениям, пригодным для получения указанных соединений, к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений для приготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания, в частности гиперпролиферативного заболевания, в виде единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

B1**035039****035039****B1**

Область применения изобретения

Изобретение относится к промежуточным соединениям для получения замещенных 2-(морфолин-4-ил)-1,7-нафтиридиновых соединений, способу их получения и их применению.

Предпосылки создания изобретения

Целостность генома эукариотических клеток обеспечивается сложными сигнальными путями, называемыми ответом на повреждение ДНК (DDR), и множественными механизмами репарации ДНК. При распознавании повреждения ДНК активация DDR путей приводит к аресту клеточного цикла, супрессии общей трансляции, индуцированию репарации ДНК и, в заключение, клеточному выживанию или некрозу. Белки, которые непосредственно распознают аберрантные структуры ДНК, такие как комплекс MRE11-Rad50-Nbs1, распознающий двухнитевые разрывы ДНК путем связывания с концами двухнитевой ДНК, или RPA (белок репликации А), связывающийся с одноцепочечной ДНК, рекрутируют и активируют большинство вышележащих киназ пути DDR, ATM (киназа, мутированная при атаксии-телеангиэктазии), ATR (ATM- и Rad3-родственная, UniProtKB/Swiss-Prot Q13535) и ДНК-ПКкс (ДНК-зависимая протеинкиназа). В то время как ATM первично активируется двухнитевыми разрывами ДНК, а ДНК-ПКкс главным образом вовлечена в процесс негомولوجичного соединения концов при репарации ДНК, ATR отвечает на широкий спектр повреждения ДНК, включая двухнитевые разрывы и повреждения, обусловленные интерференцией с репликацией ДНК. Основные компоненты нисходящей передачи сигналов ATM включают Chk2 и p53, в то время как ATR передача сигналов вовлекает Chk1 и cdc25. Нокаут гена ATR у мышей является эмбрионально летальным, и ATR нокаутные клетки развивают разрывы хромосом и претерпевают апоптоз [E.J. Brown, D. Baltimore: ATR disruption leads to chromosomal fragmentation and early embryonic lethality. *Genes Dev.* 14, 397-402, 2000]. В отличие от этого, ATM не является критически важной для выживания клеток, хотя ATM нокаутные клетки сверхчувствительны к ионизирующему излучению и средствам, которые вызывают двухнитевые разрывы ДНК.

ATR, которая образует комплекс с ATRIP (ATR-взаимодействующий белок, UniProtKB/Swiss-Prot Q8WXE1) активируется главным образом длинными участками одноцепочечной ДНК, которые генерируются непрерывающейся ДНК-расплетающей активностью геликаз при остановившейся репликации. Этот репликативный стресс с остановившимися репликативными вилками может индуцироваться ультрафиолетовым светом, некоторыми химиотерапевтическими препаратами, гидроксимочевинной или аберрантной онкогенной передачей сигналов, что приводит к усиленной инициации репликации или стремительному развитию ее начала. Активация ATR приводит к ингибированию клеточного цикла в S или G2 фазе через Chk1-cdc25 путь и к супрессии позднего развития начала репликации. Клетка получает время для урегулирования репликативного стресса и, в конечном счете, возобновления репликации после удаления источника стресса. Поскольку ATR путь обеспечивает выживание клеток после репликативного стресса, он потенциально способствует устойчивости к химиотерапии. Таким образом, ингибирование активности ATR киназы может быть пригодным для лечения злокачественного новообразования.

В онкогензависимых опухолевых клетках (например, с мутацией/повышенной регуляцией Ras, повышенной регуляцией Мус, сверхэкспрессией CyclinE) наблюдался повышенный репликативный стресс по сравнению со здоровыми нормальными клетками. Сообщалось, что супрессия ATR в Ras онкогензависимых клетках приводила к существенному уничтожению опухолевых клеток [O. Gilad, BY Nabet, et al.: Combining ATR suppression with oncogenic Ras synergistically increases genomic instability, causing synthetic lethality or tumorigenesis in a dosage-dependent manner. *Cancer Res.* 70, 9693-9702, 2010].

Несмотря на то что ATM и ATR главным образом активируются различными типами повреждения ДНК, их пути передачи сигналов оказывают некоторое взаимное влияние, так что они могут, по крайней мере частично, заменять функции друг друга. Эти данные позволяют говорить о некоторой селективности к опухолевым клеткам фармацевтического ингибирования ATR.

Здоровая нормальная клетка, которая обладает путями ATM и ATR параллельно, блокируется в фазе G1 клеточного цикла при индуцированном повреждении ДНК даже в присутствии ингибитора ATR. Напротив, опухолевая клетка, которая чаще всего испытывает дефицит в ATM и/или p53 передаче сигналов, полагается на путь ATR и подвергается некрозу в присутствии ингибитора ATR. Это дает основания полагать, что ингибиторы ATR можно применять для лечения опухолей с дефицитом передачи сигналов с участием ATM и/или функции p53.

Подробности касательно DDR передачи сигналов и функциональной роли ATM и ATR были недавно рассмотрены в E. Fokas, R. Prevo et al.: Targeting ATR in DNA damage response and cancer therapeutics. *Cancer Treatment Rev* 40, 109-117, 2014. J.M. Wagner & S.H. Kaufmann: Prospects for the use of ATR inhibitors to treat cancer. *Pharmaceuticals* 3, 1311-1334, 2010. D. Woods & J.J. Tuchi: Chemotherapy induced DNA damage response. *Cancer Biol. Thera.* 14, 379-389, 2013. A. Marechal & L. Zou: DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 5, a012716, 2013. M.K. Zeman & K.A. Cimprich: Causes and consequences of replication stress. *Nat. Cell Biol.* 16, 2-9, 2014. S. Llona-Minguez, A. Hoglund et al.: Chemical strategies for development of ATR inhibitors. *Exp. Rev. Mol. Med.* 16, e10, 2014.

Некоторые ингибиторы ATR киназы известны (J. Med. Chem. 2013, 56, 2125-2138; Exp. Rev. Mol. Med. 16, e10, 2014; WO 2010/054398A1; WO 2010/071837A1; WO 2010/073034A1; WO 2011/143399A1; WO 2011/143419A1; WO 2011/143422A1; WO 2011/143423A2; WO 2011/143425A2; WO 2011/143426A1;

WO 2011/154737A1; WO 2011/163527A1; WO 2012/138938A1; WO 2012/178123A1; WO 2012/178124A1; WO 2012/178125A1; WO 2013/049719A1; WO 2013/049720A1; WO 2013/049722A1; WO 2013/049859A1; WO 2013/071085A1; WO 2013/071088A1; WO 2013/071090A1; WO 2013/071093A1; WO 2013/071094A1; WO 2013/152298A1; WO 2014/062604A1; WO 2014/089379A1; WO 2014/143240).

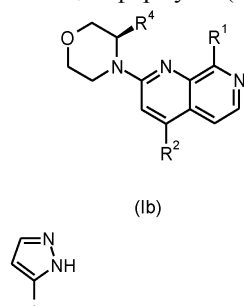
WO 00/58307 описывает арил-конденсированные 2,4-дизамещенные пиридины в качестве лигандов NK3 рецептора. Однако 1,7-нафтиридиновые соединения примерами не подтверждены.

WO 2006/039718 описывает арильные азотсодержащие бициклические соединения для профилактики и лечения опосредованных протеинкиназами заболеваний. Однако 1,7-нафтиридиновые соединения примерами не подтверждены.

WO 2008/017461 и Journal of Medicinal Chemistry 2011, 54(22), 7899-7910 описывают 1,7-нафтиридиновые производные в качестве ингибиторов p38 MAP киназы. 8-е положение 1,7-нафтиридиновых производных замещено фенильным кольцом. Примерами не подтверждены 1,7-нафтиридиновые соединения, которые замещены гетероарильной группой в 8-м положении 1,7-нафтиридина.

Существует необходимость в разработке ингибиторов ATR для лечения заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний. Задача, решаемая настоящим изобретением, заключается в обеспечении дополнительных соединений, которые ингибируют ATR. Неожиданно было обнаружено, что 2-(морфолин-4-ил)-1,7-нафтиридины общей формулы (I) или (Ib) ингибируют ATR.

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение охватывает применение промежуточного соединения для получения соединения общей формулы (Ib)



в которой R^1 представляет собой: , где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой водород, галоген, $-NR^7R^8$, CN, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси, 3-10-членный гетероциклоалкокси, C_2 - C_4 -алкенил, C_3 - C_6 -циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкенил, фенил, гетероарил, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$,

где каждый C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, галогеном, OH, амино, $-NR^7R^8$, C_1 - C_4 -алкилом, необязательно замещенным гидроксильной группой или фенилом, C_1 - C_2 -галогеналкилом, C_1 - C_3 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкилом, 3-6-членным гетероциклоалкилом, фенилом, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-(SO)=NR^{11}R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ или гетероарильной группой;

каждый 4-10-членный гетероциклоалкенил необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, метилом;

R^4 представляет собой водород или метил;

R^7 , R^8 представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или фенил, где фенил необязательно замещен, один или несколько раз, галогеном;

R^9 представляет собой C_1 - C_4 -алкил или фенил, где каждый C_1 - C_4 -алкил или фенил необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R^{13} ;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкил; или

R^9 и R^{10} вместе, в случае группы $-N=(SO)R^9R^{10}$, представляют собой 5-8-членную гетероциклоалкильную группу;

R^{11} представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$ или CN;

R^{13} представляет собой галоген, OH или C_1 - C_6 -алкокси,

где термин "3-10-членный гетероциклоалкокси" означает 3-10-членную гетероцикло(C_1 - C_4)алкокси группу, где гетероциклоалкильная группа представляет собой насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода, и одну или несколько содержащих гетероатом групп, выбранных из C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, где R^a представляет собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную или C_1 - C_6 -галогеналкильную группу;

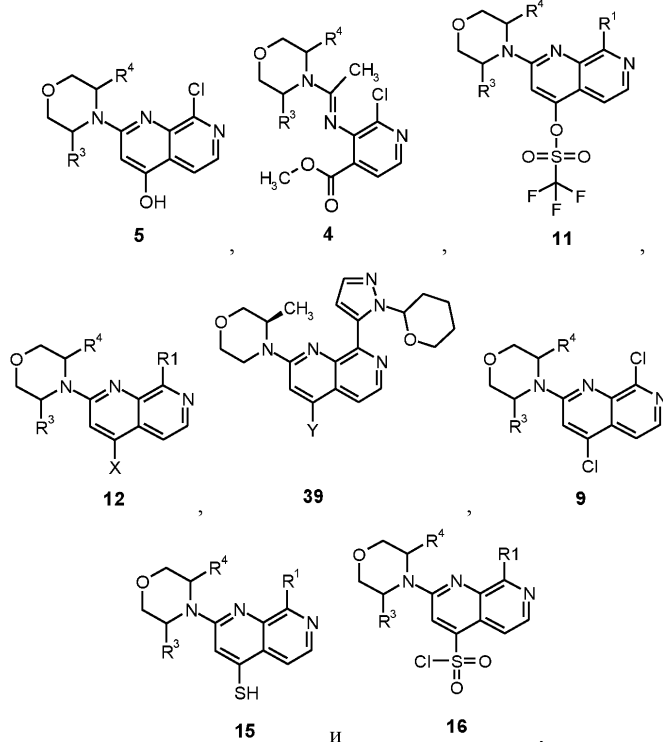
термин "3-10-членный гетероциклоалкил" означает 3-10-членную гетероциклоалкильную группу, которая представляет собой насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода, и одну или несколько содержащих ге-

тероатом групп, выбранных из C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, где R^a представляет собой атом водорода, или C₁-C₆-алкильную или C₁-C₆-галогеналкильную группу;

термин "4-10-членный гетероциклоалкенил" означает 4-10-членную гетероциклоалкенильную группу, которая представляет собой ненасыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода и одну или несколько содержащих гетероатом групп, выбранных из C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, где R^a представляет собой атом водорода, или C₁-C₆-алкильную или C₁-C₆-галогеналкильную группу;

термин "гетероарил" означает 5-10-членную гетероарильную группу, которая представляет собой одновалентную, моноциклическую, бициклическую или трициклическую ароматическую кольцевую систему, которая содержит 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов и которая содержит по меньшей мере один гетероатом, которые могут быть одинаковыми или различными, где указанный гетероатом означает кислород, азот или серу;

где промежуточное соединение, выбрано из группы, состоящей из:



в которой R¹ и R⁴ являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib);

R³ представляет собой водород;

X представляет собой хлор, бром или йод;

Y представляет собой OH, -O-SO₂-CF₃, Cl, Br, I, SH или -SO₂Cl.

Термины, упомянутые в настоящем тексте, имеют следующие значения.

Термин "атом галогена", "галоген-" или "Hal-" следует понимать как означающий атом фтора, хлора, брома или йода.

Термин "C₁-C₆-алкил" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например группу метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, неопентил, 1,1-диметилпропил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-этилбутил, 1-этилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил или 1,2-диметилбутил, или ее изомер. В частности, указанная группа содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода ("C₁-C₄-алкил"), например группа метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, более конкретно, 1, 2 или 3 атома углерода ("C₁-C₃-алкил"), например, означают группу метил, этил, н-пропил или изопропил.

Термин "C₁-C₆-галогеналкил" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "C₁-C₆-алкил" определен выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменены на атомы галогена, одинаково или по-разному, т.е. один атом галогена является независимым от другого. В частности, указанный атом галогена означает F. Указанная C₁-C₆-галогеналкильная группа означает, например, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃ или -CH₂CF₃.

Термин "C₁-C₄-гидроксиалкил" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "C₁-C₄-алкил" определен выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменены на гидроксигруппы, например означает группу гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 1,3-дигидроксипропан-2-ил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 1-гидрокси-2-метилпропил.

Термин "C₁-C₆-алкокси" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу формулы -О-алкил, где термин "алкил" определен выше, например означает группу метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, пентокси, изопентокси или н-гексокси или ее изомер. В частности, указанный "C₁-C₆-алкокси" может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода ("C₁-C₅-алкокси"), предпочтительно 1, 2, 3 или 4 атома углерода ("C₁-C₄-алкокси").

Термин "C₁-C₆-галогеналкокси" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную C₁-C₆-алкокси группу согласно определению, приведенному выше, в которой один или несколько атомов водорода заменены, одинаково или по-разному, на атомы галогена. В частности, указанный атом галогена означает F. Указанная C₁-C₆-галогеналкокси группа означает, например, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃ или -OCH₂CF₃.

Термин "C₂-C₆-алкенил" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну или несколько двойных связей и которая содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода или 2, 3 или 4 атомов углерода ("C₂-C₄-алкенил"), в частности 2 или 3 атома углерода ("C₂-C₃-алкенил"), при этом следует понимать, что, в случае если указанная алкенильная группа содержит более чем одну двойную связь, указанные двойные связи могут быть изолированными или сопряженными друг с другом. Указанная алкенильная группа означает, например, группу винил, аллил, (E)-2-метилвинил, (Z)-2-метилвинил, гомоаллил, (E)-бут-2-енил, (Z)-бут-2-енил, (E)-бут-1-енил, (Z)-бут-1-енил, пент-4-енил, (E)-пент-3-енил, (Z)-пент-3-енил, (E)-пент-2-енил, (Z)-пент-2-енил, (E)-пент-1-енил, (Z)-пент-1-енил, гекс-5-енил, (E)-гекс-4-енил, (Z)-гекс-4-енил, (E)-гекс-3-енил, (Z)-гекс-3-енил, (E)-гекс-2-енил, (Z)-гекс-2-енил, (E)-гекс-1-енил, (Z)-гекс-1-енил, изопропенил, 2-метилпроп-2-енил, 1-метилпроп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, (E)-1-метилпроп-1-енил, (Z)-1-метилпроп-1-енил, 3-метилбут-3-енил, 2-метилбут-3-енил, 1-метилбут-3-енил, 3-метилбут-2-енил, (E)-2-метилбут-2-енил, (Z)-2-метилбут-2-енил, (E)-1-метилбут-2-енил, (Z)-1-метилбут-2-енил, (E)-3-метилбут-1-енил, (Z)-3-метилбут-1-енил, (E)-2-метилбут-1-енил, (Z)-2-метилбут-1-енил, (E)-1-метилбут-1-енил, (Z)-1-метилбут-1-енил, 1,1-диметилпроп-2-енил, 1-этилпроп-1-енил, 1-пропилвинил, 1-изопропилвинил, 4-метилпент-4-енил, 3-метилпент-4-енил, 2-метилпент-4-енил, 1-метилпент-4-енил, 4-метилпент-3-енил, (E)-3-метилпент-3-енил, (Z)-3-метилпент-3-енил, (E)-2-метилпент-3-енил, (Z)-2-метилпент-3-енил, (E)-1-метилпент-3-енил, (Z)-1-метилпент-3-енил, (E)-4-метилпент-2-енил, (Z)-4-метилпент-2-енил, (E)-3-метилпент-2-енил, (Z)-3-метилпент-2-енил, (E)-2-метилпент-2-енил, (Z)-2-метилпент-2-енил, (E)-1-метилпент-2-енил, (Z)-1-метилпент-2-енил, (E)-4-метилпент-1-енил, (Z)-4-метилпент-1-енил, (E)-3-метилпент-1-енил, (Z)-3-метилпент-1-енил, (E)-2-метилпент-1-енил, (Z)-2-метилпент-1-енил, (E)-1-метилпент-1-енил, (Z)-1-метилпент-1-енил, 3-этилбут-3-енил, 2-этилбут-3-енил, 1-этилбут-3-енил, (E)-3-этилбут-2-енил, (Z)-3-этилбут-2-енил, (E)-2-этилбут-2-енил, (Z)-2-этилбут-2-енил, (E)-1-этилбут-2-енил, (Z)-1-этилбут-2-енил, (E)-3-этилбут-1-енил, (Z)-3-этилбут-1-енил, 2-этилбут-1-енил, (E)-1-этилбут-1-енил, (Z)-1-этилбут-1-енил, 2-пропилпроп-2-енил, 1-пропилпроп-2-енил, 2-изопропилпроп-2-енил, 1-изопропилпроп-2-енил, (E)-2-пропилпроп-1-енил, (Z)-2-пропилпроп-1-енил, (E)-1-пропилпроп-1-енил, (Z)-1-пропилпроп-1-енил, (E)-2-изопропилпроп-1-енил, (Z)-2-изопропилпроп-1-енил, (E)-1-изопропилпроп-1-енил, (Z)-1-изопропилпроп-1-енил, (E)-3,3-диметилпроп-1-енил, (Z)-3,3-диметилпроп-1-енил, 1-(1,1-диметилэтил)этилен, бута-1,3-диенил, пента-1,4-диенил, гекса-1,5-диенил, или метилгексадиенил. В частности, указанная группа означает винил или аллил.

Термин "C₃-C₁₀-циклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода ("C₃-C₁₀-циклоалкил"). Указанная C₃-C₁₀-циклоалкильная группа означает, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил, или бициклическое углеводородное кольцо, например, пергидропенталениленовое или декалиновое кольцо. В частности, указанное кольцо содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода ("C₃-C₆-циклоалкил") и предпочтительно означает циклопропил.

Термин "3-10-членный гетероциклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода и одну или несколько содержащих гетероатом групп, выбранных из C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, где R^a представляет собой атом водорода, или C₁-C₆-алкильную или C₁-C₆-галогеналкильную группу; причем указанная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

В частности, указанный 3-10-членный гетероциклоалкил может содержать 2, 3, 4 или 5 атомов углерода и одну или несколько упомянутых выше содержащих гетероатом групп ("3-6-членный гетероциклоалкил"), более конкретно указанный гетероциклоалкил может содержать 4 или 5 атомов углерода и одну или несколько упомянутых выше содержащих гетероатом групп ("5-6-членный гетероциклоалкил").

В частности, без ограничения перечисленным, указанный гетероциклоалкил может представлять собой, например, 4-членное кольцо, такое как азетидинил, оксетанил, или 5-членное кольцо, такое как тетрагидрофуранил, диоксолинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пирролинил, или 6-членное кольцо, такое как тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил или тритианил, или 7-членное кольцо, такое как диазепанильное кольцо. Необязательно, указанный гетероциклоалкил может быть бензоконденсированным. Предпочтительно 3-6-членный гетероциклоалкил означает тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или пиперазинил.

Указанный гетероциклоалкил может быть бициклическим, таким как, без ограничения перечисленным, 5,5-членное кольцо, например гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ильное кольцо, или 5,6-членное бициклическое кольцо, например гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ильное кольцо.

Как упомянуто выше, указанное кольцо, содержащее атом азота, может быть частично ненасыщенным, т.е. оно может содержать одну или несколько двойных связей, таким как, например, без ограничения перечисленным, 2,5-дигидро-1H-пирролильное, 4H-[1,3,4]тиадиазинильное, 4,5-дигидрооксазолильное или 4H-[1,4]тиазинильное кольцо, или оно может быть бензоконденсированным, таким как, например, без ограничения перечисленным, дигидроизохинолинильное кольцо.

Термин "3-10-членный гетероциклоалкокси" формулы -O-гетероциклоалкил, где термин "гетероциклоалкил" определен выше, следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода и одну или несколько содержащих гетероатом групп, выбранных из C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, где R^a представляет собой атом водорода, C₁-C₆-алкильную или C₁-C₆-галогеналкильную группу, и которое присоединено к остальной части молекулы через атом кислорода, например пирролидинокси, тетрагидрофуранокси или тетрагидропиранокси.

Термин "4-10-членный гетероциклоалкенил" следует понимать как означающий ненасыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода и одну или несколько содержащих гетероатом групп, выбранных из C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, где R^a представляет собой атом водорода или C₁-C₆-алкильную или C₁-C₆-галогеналкильную группу; причем указанная гетероциклоалкенильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота. Примеры указанного гетероциклоалкенила могут содержать одну или несколько двойных связей, как, например, 4H-пиранильная, 2H-пиранильная, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ильная, 3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ильная, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ильная, 3H-диазиринильная, 2,5-дигидро-1H-пирролильная, [1,3]диоксолильная, 4H-[1,3,4]тиадиазинильная, 2,5-дигидрофуранильная, 2,3-дигидрофуранильная, 2,5-дигидротиофенильная, 2,3-дигидротиофенильная, 4,5-дигидрооксазолильная, 4H-[1,4]тиазинильная или 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8H)-ильная группа, или они могут быть бензоконденсированными.

Термин "гетероарил" следует понимать как означающий одновалентную, моноциклическую, бициклическую или трициклическую ароматическую кольцевую систему, которая содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 кольцевых атомов ("5-14-членная гетероарильная" группа), 5, или 6, или 9, или 10 кольцевых атомов ("5-10-членная гетероарильная" группа) или, в частности, 5 или 6 кольцевых атомов ("5-6-членная гетероарильная" группа) и которая содержит по меньшей мере один гетероатом, которые могут быть одинаковыми или различными, если их несколько, где указанный гетероатом является таким, как кислород, азот или сера, и, кроме того, в каждом случае может быть бензоконденсированной. В частности, гетероарил выбирают из тиенила, фуранила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пирозолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, тиа-4H-пиразолила и т.д. и их бензопроизводных, таких как, например, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотриазолил, индазолил, индолил, изоиндолил и т.д.; или пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил и т.д. и их бензопроизводные, такие как, например, хинолинил, хиназолинил, изохинолинил, и т.д.; или азоцинил, индолизинил, пуринил и т.д. и их бензопроизводные; или циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, птеридинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, ксантенил, оксепинил или 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил и т.д.

В общем и если не указано иное, гетероарильные или гетероариленовые радикалы включает все возможные их изомерные формы, например их позиционные изомеры. Таким образом, для некоторого иллюстративного неограничивающего примера термин "пиридинил" или "пиридилинен" включает пиридин-2-ил, пиридин-2-илен, пиридин-3-ил, пиридин-3-илен, пиридин-4-ил и пиридин-4-илен или термин тиенил или тиенилен включает тиен-2-ил, тиен-2-илен, тиен-3-ил и тиен-3-илен.

Термин "C₁-C₆", используемый по всему данному тексту, в контексте определения "C₁-C₆-алкила", "C₁-C₆-галогеналкила", "C₁-C₆-алкокси" или "C₁-C₆-галогеналкокси", следует понимать как означающий алкильную группу, содержащую конечное число атомов углерода от 1 до 6, т.е. 1, 2, 3, 4, 5

или 6 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин "C₁-C₆" следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅; в частности C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; более конкретно C₁-C₄; в случае "C₁-C₆-галогеналкила" или "C₁-C₆-галогеналкокси", еще более конкретно C₁-C₂.

Подобным образом, в целях настоящего документа термин "C₂-C₆", используемый по всему данному тексту, например в контексте определений "C₂-C₆-алкенила" и "C₂-C₆-алкинила", следует понимать как означающий алкенильную группу или алкинильную группу, содержащую конечное число атомов углерода от 2 до 6, т.е. 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин "C₂-C₆" следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; в частности C₂-C₃.

Кроме того, в целях настоящего документа термин "C₃-C₆", используемый по всему данному тексту, например в контексте определения "C₃-C₆-циклоалкила", следует понимать как означающий циклоалкильную группу, содержащую конечное число атомов углерода от 3 до 6, т.е. 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин "C₃-C₆" следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; в частности C₃-C₆.

Кроме того, в целях настоящего документа термин "C₂-C₄", используемый по всему данному тексту, например в контексте определения "C₂-C₄-алкенила", следует понимать как означающий алкенильную группу, содержащую конечное число атомов углерода от 2 до 4, т.е. 2, 3 или 4 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин "C₂-C₄" следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₄.

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме замещены заместителем, выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома при существующих обстоятельствах не превышает и что замещение приводит к стабильному соединению. Допустимы только такие комбинации заместителей и/или переменных, какие приводят к получению стабильных соединений.

Термин "необязательно замещенный" означает необязательное замещение оговоренными группами, радикалами или фрагментами.

Заместитель кольцевой системы означает заместитель, присоединенный к ароматической или неароматической кольцевой системе, который, например, заменяет доступный водород на кольцевой системе.

В целях настоящего документа термин "один или несколько", например в определении заместителей соединений общих формул настоящего изобретения, следует понимать как означающий "один, два, три, четыре или пять, в частности один, два, три или четыре, более конкретно один, два или три, еще более конкретно один или два".

Изобретение также включает все подходящие изотопные варианты соединения изобретения. Изотопный вариант соединения изобретения определяется как таковой, в котором по меньшей мере один атом заменен на атом, имеющий тот же атомный номер, но атомную массу, отличающуюся от атомной массы, обычно или преимущественно встречаемой в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединение изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ²H (дейтерий), ³H (тритий), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I и ¹³¹I соответственно. Определенные изотопные варианты соединения изобретения, например, те, в которые введены один или несколько радиоактивных изотопов, таких как ³H или ¹⁴C, являются пригодными для исследования распределения в тканях лекарства и/или субстрата. Меченные тритием и углеродом-14, т.е. ¹⁴C, изотопы предпочтительны, в частности, из-за их легкости получения и способности к обнаружению. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий, может приводить к определенным терапевтическим преимуществам в результате более высокой метаболической стабильности, например увеличенному *in vivo* периоду полураспада или сниженным необходимым дозам, и, следовательно, могут быть предпочтительными при некоторых обстоятельствах. Изотопные варианты соединения изобретения, как правило, могут быть получены с помощью обычных методик, известных специалисту в данной области техники, например с помощью иллюстративных способов или способов получения, описанных в примерах ниже, используя соответствующие изотопные варианты подходящих реагентов.

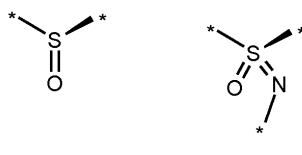
Если в настоящем описании используется форма множественного числа слов - соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п., это также следует понимать как одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или т.п.

Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси, и приготовление из него эффективного терапевтического средства.

Соединения данного изобретения могут содержать один или несколько асимметричных центров, в зависимости от местоположения и природы различных желаемых заместителей. Асимметричные атомы углерода могут присутствовать в (R)- или (S)-конфигурации, что приводит к рацемическим смесям в случае одного асимметричного центра и диастереомерным смесям в случае нескольких асимметричных

центров. В некоторых случаях асимметрия также может присутствовать из-за ограниченного вращения вокруг данной связи, например центральной связи, прилегающей к двум замещенным ароматическим кольцам оговоренных соединений.

Соединения настоящего изобретения могут содержать атомы серы, которые являются асимметричными, как, например, в асимметричной сульфоксидной или сульфоксиминной группе структуры:



где * указывает атомы, к которым может быть присоединена остальная часть молекулы.

Заместители на кольце также могут присутствовать либо в цис-, либо в транс-форме. Предполагается, что все такие конфигурации (включая энантимеры и диастереомеры) включены в рамки настоящего изобретения.

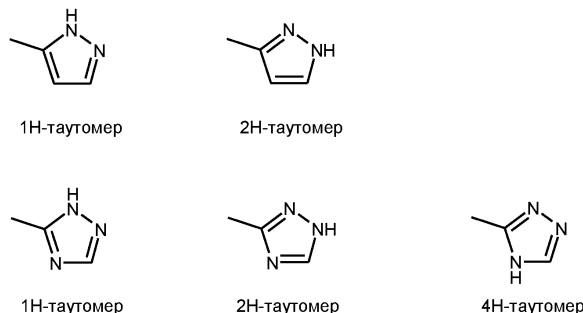
Предпочтительными соединениями являются те, которые продуцируют более желательную биологическую активность. Отделенные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические или диастереомерные смеси соединений данного изобретения также включены в рамки настоящего изобретения. Очистку и разделение таких веществ можно выполнить с помощью стандартных методов, известных в данной области техники.

Оптические изомеры можно получить путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуилвинная и камфорсульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью методов, известных в данной области, например посредством хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождают из разделенных диастереоизомерных солей. Иной способ разделения оптических изомеров включает использование хиральной хроматографии (например, хиральных ВЭЖХ колонок), с обычной дериватизацией или без нее, оптимально выбранной для максимального разделения энантимеров. Подходящие хиральные ВЭЖХ колонки производит фирма Daicel, например, Chiracel OD и Chiracel OJ, среди многих других, обычно выбираемых. Также пригодны методы ферментативного разделения, с дериватизацией или без нее. Оптически активные соединения данного изобретения также можно получить с помощью хирального синтеза, использующего оптически активные исходные вещества.

С целью разграничить друг от друга различные типы изомеров дается ссылка на правила ИЮПАК, раздел E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных стереоизомеров или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например R- или S- изомеров или E- или Z-изомеров, в любом соотношении. Выделения отдельного стереоизомера, например отдельного энантиомера или отдельного диастереомера, соединения настоящего изобретения можно достичь с помощью любого подходящего метода уровня техники, такого как, например, хроматография, в особенности хиральная хроматография.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде таутомеров. Например, любое соединение настоящего изобретения, которое в качестве гетероарильной группы содержит пирозольный фрагмент, например, может существовать в виде 1Н таутомера или 2Н таутомера или даже смеси любых количеств двух таутомеров, и которое содержит триазольный фрагмент, например, в виде 1Н таутомера, 2Н таутомера или 4Н таутомера или даже смеси любых количеств указанных 1Н, 2Н и 4Н таутомеров, а именно:



Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных таутомеров или в виде любой смеси указанных таутомеров в любом соотношении.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений настоящего изобретения окислен.

Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также относится к пригодным формам соединений, раскрытых в настоящем описании, таким как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли, и продукты совместного осаждения.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде гидрата или в виде сольвата, где соединения настоящего изобретения содержат полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например гидрата, возможны, гемиполу-, моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут существовать в свободной форме, например в виде свободного основания, или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона или могут существовать в форме соли. Указанная соль может быть любой солью, либо органической, либо неорганической солью присоединения, в частности любой фармацевтически приемлемой органической или неорганической солью присоединения, обычно используемой в фармацевтическом деле.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичной соли присоединения неорганической или органической кислоты к соединению настоящего изобретения. Например, см. S.M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений настоящего изобретения может представлять собой, например, соль присоединения кислоты к соединению настоящего изобретения, несущему атом азота, например, в цепи или в кольце, который является достаточно основным, такую как соль присоединения с неорганической кислотой, такой как, например, соляная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, бисерная, фосфорная или азотная кислота, или с органической кислотой, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenzoил)бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, надсерная, 3-фенилпропионовая, пикриновая, пивалевая кислота, 2-гидроксиэтансульфонат, итаконовая, сульфаминовая, трифторметансульфоная, додецилсерная, этансульфоная, бензолсульфоная, паратолуолсульфоная, метансульфоная, 2-нафталинсульфоная, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоная кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая, гемисерная или тиоциановая кислота.

Кроме того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения, которое является в достаточной мере кислым, 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 дает физиологически приемлемый катион, например соль с N-метилглюкамином, диметилглюкамином, этилглюкамином, лизином, дициклогексиламином, 1,6-гексадиамином, этаноламином, глюкозамином, саркозином, серином, трис-гидрокси-метиламинометаном, аминопропандиолом, основанием Совака, 1-амино-2,3,4-бутантриолом. Кроме того, группы, содержащие основной азот, могут быть кватернизованы такими реагентами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутил-хлориды, -бромиды и -йодиды; диалкилсульфаты, подобные диметил-, диэтил- и дибутил-сульфату; и диамилсульфаты, длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарил-хлориды, -бромиды и -йодиды, аралкилгалогениды, подобные бензил- и фенэтил-бромидам, и другие.

Специалисты в данной области техники далее признают, что соли присоединения кислот к заявленным соединениям можно получить по реакции соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных способов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов с кислыми соединениями изобретения получают по реакции соединений изобретения с подходящим основанием с помощью множества известных способов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде отдельных солей или в виде любой смеси указанных солей в любом соотношении.

Более того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы, соединений настоящего изобретения либо в виде отдельных полиморфов, либо в виде смеси из более чем одного полиморфа в любом соотношении.

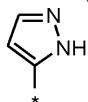
Когда радикалы в соединениях настоящего изобретения являются замещенными, упомянутые радикалы, если не указано иное, могут быть моно- или полизамещенными. В контексте настоящего изобретения все радикалы, которые встречаются более одного раза, определяются независимо друг от друга. Замещение одним, двумя или тремя одинаковыми или разными заместителями является предпочтительным.

В контексте настоящего изобретения термин "лечение" или "лечить" включает ингибирование, поддержку, контроль, облегчение, ослабление, ограничение, снижение, подавление, преодоление или излечение заболевания (термин "заболевание" включает, но не ограничивается, состояние, нарушение, повреждение или проблему со здоровьем) или развитие, течение или прогрессирование таких состояний и/или симптомов таких состояний. Термин "терапия" понимают в настоящем документе как синоним термину "лечение".

Термины "предотвращение", "профилактика" или "предупреждение" в контексте настоящего изобретения применяются в качестве синонимов и относятся к устранению или снижению риска появления, проявления, страдания от или наличия заболевания или развития или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний.

Лечение или предотвращение заболевания может быть частичным или полным.

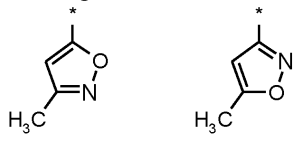
В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение охватывает применение промежуточного соединения для получения соединения общей формулы (Ib), в которой



R^1 представляет собой *, где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой водород, фтор, хлор, CN, метил, C_1 - C_4 -алкокси, C_2 - C_3 -алкенил, циклопропил, 3-6-членный гетероциклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкенил, фенил, пиридинил, тиазолил, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-N=(SO)R^9R^{10}$,

где каждый метил, C_1 - C_4 -алкокси, C_2 - C_3 -алкенил, циклопропил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил, пиридинил или тиазолил необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, фтором, хлором, OH, $-NR^7R^8$, метилом, 5-членным гетероциклоалкилом, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$ или группой, выбранной из:



где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы; каждый 4-6-членный гетероциклоалкенил необязательно замещен, один или несколько раз, метилом;

R^4 представляет собой водород или метил;

R^7 , R^8 представляют собой, независимо друг от друга, водород или C_1 - C_4 -алкил;

R^9 представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкил или

R^9 и R^{10} вместе, в случае группы $-N=(SO)R^9R^{10}$, представляют собой 6-членную гетероциклоалкильную группу;

R^{11} представляет собой водород, метил, $-(CO)OR^7$.

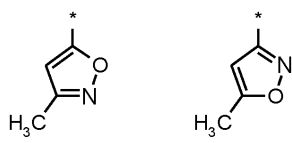
В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение охватывает применение промежуточного соединения для получения соединения общей формулы (Ib), в которой



R^1 представляет собой *, где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой водород, фтор, хлор, CN, метил, циклопропил, C_2 - C_3 -алкенил, C_1 - C_4 -алкокси, 3-10-членный гетероциклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкенил, 5-10-членный гетероарил, фенил, $-NR^7R^8$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$,

где каждый метил, C_2 - C_3 -алкенил, C_1 - C_4 -алкокси, 3-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, фенил необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, фтором, хлором, OH, $-NR^7R^8$, C_1 - C_4 -алкилом, циклопропилом, C_1 - C_6 -галогеналкилом, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -гидроксиалкилом, бензилом, 5-6-членным гетероциклоалкилом, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$ или группой, выбранной из:



где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

каждый 4-10-членный гетероциклоалкенил необязательно замещен, один или несколько раз, мети-

лом;

R^7 , R^8 представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1 - C_6 -алкил, циклопропил или обязательно галогенированный фенил;

R^9 представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкил или

R^9 и R^{10} вместе, в случае группы $-N=(SO)R^9R^{10}$, представляют собой 6-членную гетероциклоалкильную группу;

R^{11} представляет собой водород, метил, $-(CO)OR^7$.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение охватывает применение промежуточного соединения для получения соединения общей формулы (Ib), в которой



R^1 представляет собой , где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой CN, C_1 - C_4 -алкокси, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, циклопропил, $-NR^7R^8$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, фенил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкенил,

где каждый C_1 - C_4 -алкокси, фенил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный гетероциклоалкил обязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, фтором, хлором, $-NR^7R^8$, C_1 - C_4 -алкилом, циклопропилом, C_1 - C_6 -галогеналкилом, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -гидроксипропилом, бензилом, 5-6-членным гетероциклоалкилом, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$;

R^7 , R^8 представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1 - C_6 -алкил, циклопропил или обязательно галогенированный фенил;

R^9 представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкил или

R^9 и R^{10} вместе, в случае группы $-N=(SO)R^9R^{10}$, представляют собой 6-членную гетероциклоалкильную группу;

R^{11} представляет собой водород.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение охватывает применение промежуточного соединения для получения соединения общей формулы (Ib), в которой



R^1 представляет собой , где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой CN, метокси, этокси, пропокси, бутилокси, изопропокси, метилсульфанил, циклопропил, $-NR^7R^8$, (4-оксидо-1,4λ⁴-оксатиан-4-илиден)амино, фенил, пиридинил, тиазолил, 1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, пирролил, тиенил, пиазолил, 1,2-оксазолил, имидазолил, тетрагидро-2Н-пиранил, 3,6-дигидро-2Н-тиопиранил, пиперидинил, пиперазинил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-7(8Н)-ил, метансульфонил, где каждый этокси, пропокси, бутилокси, фенил, пиридинил, тиазолил, пиррол, тиенил, пиазолил, 1,2-оксазолил, имидазолил, пиперидинил или пиперазинил необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, фтором, хлором, $-NR^7R^8$, метилом, этилом, 2,2-диметилэтилом, циклопропилом, трифторметилом, метокси, гидроксиметилом, бензилом, пиперазинилом, $-NR^8(CO)OR^7$, метансульфонилом, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$;

R^7 , R^8 представляют собой, независимо друг от друга, водород, метил, 2,2-диметилэтил, 2,2-диметилпропил, циклопропил или фторфенил;

R^{10} представляет собой метил;

R^{11} представляет собой водород.

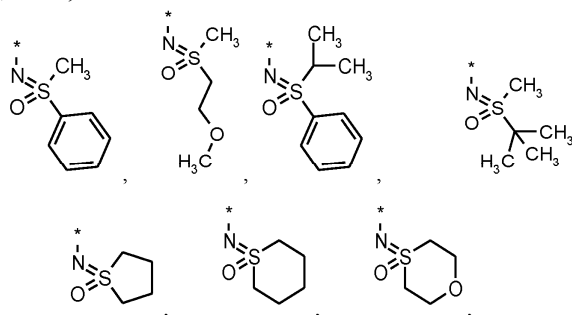
В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение охватывает применение промежуточного соединения для получения соединения общей формулы (Ib), в которой



R^1 представляет собой , где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

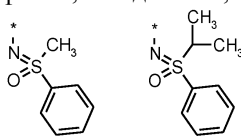
R^2 представляет собой водород, хлор, amino, пропиламино, диметиламино, метил(пропил)амино, метил(2-метилпропил)амино, 2,2-диметилпропил(метил)амино, циклопропил(метил)амино, метил(фенил)амино, CN, метил, этил, пропан-2-ил, 3-метилбутан-2-ил, пентан-3-ил, гексан-2-ил, 3,3-диметилбутан-2-ил, метокси, этокси, пропокси, бутокси, 2-метилпропан-1-илокси, пропан-2-илокси, (2-оксотетрагидрофуран-3-ил)окси, пропенил, циклопропил, циклогексил, азетидинил, пирролидинил, 2-оксо-1,3-оксазолидин-2-он, тетрагидро-2Н-пиранил, тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил, 2-оксопирролидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил, 3-оксопиперазин-1-ил, 2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил, 1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил, 1,1-диоксидотетрагидро-2Н-

тиопиран-4-ил, 1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8Н)-ил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил, 1,3,3-триметил-6-азабицикло[3.2.1]окт-6-ил, (3aR,6aS)-тетрагидро-1Н-фууро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил, (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил, 1,1-диоксидо-1-тиа-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил, 2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил, 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил, 1,2,5,6-тетрагидро-пиридин-3-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил, 3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил, фенил, 1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил, 3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил, 3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил, пирролил, пиразолил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, пиридинил, пиримидинил, 2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил, индолил, бензотиофенил, хинолинил, изохинолинил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил, $-(CO)NH_2$, метилсульфонил, этилсульфонил, пропан-2-илсульфонил, фенилсульфонил, метилсульфинил, этилсульфинил, пропан-2-илсульфинил, фенилсульфинил, метилсульфанил, этилсульфанил, пропан-2-илсульфанил, фенилсульфанил, $-N=(SO)$ диметил, $-N=(SO)$ диэтил,



где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы, $-(PO)(O-метил)_2$, $-(PO)(O-этил)метил$, $-(PO)(O-2-метилпропил)метил$, $-(PO)(O-этил)_2$ -метилпропил, $-(PO)$ диметил, $-(PO)$ диэтил;

где каждый метил, этил, пропан-2-ил, 3-метилбутан-2-ил, пентан-3-ил, гексан-2-ил, 3,3-диметилбутан-2-ил, метокси, этокси, пропокси, 2-метилпропан-1-илокси, бутокси, циклопропил, циклогексил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 3-оксопиперазин-1-ил, фенил, пирролил, пиразолил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил,



пиридинил, пиримидинил, индолил,  или  необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, фтором, хлором, бромом, ОН, амина, $-NH$ -циклопропилом, диметиламином, метилом, этилом, пропан-1-илом, пропан-2-илом, 2-метилпропилом, трет-бутилом, гидроксиметилом, 2-гидроксиэтилом, 2-метил-2-гидроксипропан-1-илом, 2-гидроксипропан-2-илом, бензилом, фторэтилом, диформетилом, триформетилом, метокси, этокси, изопропокси, метоксиметилом, циклопропилом, циклобутилом, тетрагидрофуранилом, тетрагидропиранилом, фенилом, $-(CO)O$ -метилом, $(CO)O$ -трет-бутилом, $-(CO)NH_2$, $-(CO)NH$ -метилом, $-(CO)NH$ -трет-бутилом, $-(CO)$ диметиламином, $-(CO)$ пиперидин-1-илом, $-(CO)NH$ -циклопропилом, $-NH(CO)$ метилом, $-NH(CO)O$ -трет-бутилом, метилсульфонилом, этилсульфонилом, пропан-2-илсульфонилом, фенилсульфонилом, метилсульфанилом, $-(SO_2)NR^7R^8$, $NH(SO_2)метилом$, $-((SO)=NH)метилом$, $-((SO)=NH)_3этилом$, $-((SO)=NH)пропан-2-илом$, $-((SO)=N-метил)метилом$, $-((SO)=N-(CO)O-этил)метилом$, $-((SO)=N-(CN))метилом$, $-((SO)=N-(CO)NH-этил)метилом$, $-(PO)(O-метилом)_2$, $-(PO)(OH)(O-метилом)$, или фуранилом, или пиразолилом, где каждый 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, метилом;

R^4 представляет собой водород или метил.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение охватывает применение промежуточного соединения для получения соединения общей формулы (Ib), в которой



R^1 представляет собой , где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой 2,2-диметилпропил(метил)амино, циклопропил(метил)амино, метил(фенил)-амино, 3-метилбутан-2-ил, циклопропил, тетрагидро-2Н-пиранил, тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил, пиперидинил, пиперазинил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8Н)-ил, 3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил, фенил, пирролил, пиразолил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиридинил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил или 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил,

где каждый 3-метилбутан-2-ил, циклопропил, пиперидинил, пиперазинил, фенил, пирролил, пиразолил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил или пиридинил необязательно замещен, один, или

два, или три раза, независимо друг от друга, фтором, хлором, OH, amino, метилом, этилом, пропан-1-илом, пропан-2-илом, трет-бутилом, гидроксиметилом, бензилом, фторэтилом, трифторметилом, метокси, циклопропилом, $-(CO)O$ -метилом, метилсульфонилом, метилсульфанилом или $-((SO)=NH)$ метилом;

R^4 представляет собой метил.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение охватывает применение промежуточного соединения для получения соединения общей формулы (Ib), в которой



R^1 представляет собой , где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил, пиперидинил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8Н)-ил, фенил, пирролил, пиразолил, оксазолил, пиридинил или 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил, где каждый пиперидинил, фенил, пирролил, пиразолил, оксазолил или пиридинил необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, фтором, amino, метилом, этилом, пропан-2-илом, гидроксиметилом, метокси, циклопропилом, метилсульфонилом, метилсульфанилом или $-((SO)=NH)$ метилом;

R^4 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой



R^1 представляет собой , где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой 2,2-диметилпропил(метил)амино, циклопропил(метил)амино, метил(фенил)-амино, 3-метилбутан-2-ил, циклопропил, тетрагидро-2Н-пиранил, тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8Н)-ил, 3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил, фенил, пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-5-ил, 1Н-пиразол-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, 1Н-имидазол-5-ил, 1,2-оксазол-5-ил, 1,3-тиазол-5-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил или 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил,

где каждый 3-метилбутан-2-ил, циклопропил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, фенил, пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-5-ил, 1Н-пиразол-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, 1Н-имидазол-5-ил, 1,2-оксазол-5-ил, 1,3-тиазол-5-ил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил необязательно замещен, один, или два, или три раза, независимо друг от друга, фтором, хлором, OH, amino, метилом, этилом, пропан-1-илом, пропан-2-илом, трет-бутилом, гидроксиметилом, бензилом, 2-фторэтилом, трифторметилом, метокси, циклопропилом, $-(CO)O$ -метилом, метилсульфонилом, метилсульфанилом или $-((SO)=NH)$ метилом;

R^4 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой



R^1 представляет собой , где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил, пиперидин-4-ил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8Н)-ил, фенил, пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-5-ил, 1Н-пиразол-4-ил, 1,2-оксазол-5-ил, 1,3-тиазол-5-ил, пиридин-3-ил, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил,

где каждый пиперидин-4-ил, фенил, пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-5-ил, 1Н-пиразол-4-ил, 1,2-оксазол-5-ил, пиридин-3-ил необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, фтором, OH, amino, метилом, этилом, пропан-2-илом, гидроксиметилом, 2-фторэтилом, метокси, циклопропилом, метилсульфонилом, метилсульфанилом, $-((SO)=NH)$ метилом,

R^4 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой



R^1 представляет собой , где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой фенил, пиразолил, тиофенил или пиридинил, где каждый фенил, пиразолил, тиофенил или пиридинил необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, фтором, хлором, amino, метилом, этилом, пропан-1-илом, пропан-2-илом, трет-бутилом, бензилом, фто-

ретилом, трифторметилом, метокси, циклопропилом, метилсульфонилом, метилсульфанилом, $-(\text{SO})=\text{NH}$ метилом,

R^4 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой



R^1 представляет собой , где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой фенил, 1H-пиразол-4-ил, 1H-пиразол-5-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил или пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, где каждый фенил, 1H-пиразол-4-ил, 1H-пиразол-5-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил, необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, фтором, хлором, амино, метилом, этилом, пропан-1-илом, пропан-2-илом, трет-бутилом, бензилом, фторэтилом, трифторметилом, метокси, циклопропилом, метилсульфонилом, метилсульфанилом, $-(\text{SO})=\text{NH}$ метилом,

R^4 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой



R^1 представляет собой , где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

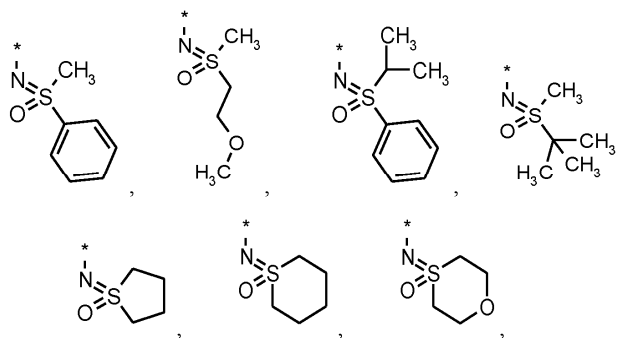
R^2 представляет собой фенил, 1H-пиразол-4-ил, 1H-пиразол-5-ил или пиридин-3-ил, где каждый фенил, 1H-пиразол-4-ил, 1H-пиразол-5-ил или пиридин-3-ил необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, фтором, амино, метилом, этилом, пропан-1-илом, пропан-2-илом, трет-бутилом, бензилом, фторэтилом, трифторметилом, метокси, циклопропилом, метилсульфонилом, метилсульфанилом, $-(\text{SO})=\text{NH}$ метилом,

R^4 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^2 представляет собой CN, метокси, этокси, пропокси, бутилокси, изопропокси, метилсульфанил, циклопропил, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, (4-оксидо-1,4λ⁴-оксатиан-4-илиден)амино, фенил, пиридинил, тиазолил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил, пирролил, тиенил, пиазолил, 1,2-оксазолил, имидазолил, тетрагидро-2H-пиранил, 3,6-дигидро-2H-тиопиранил, пиперидинил, пиперазинил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-7(8H)-ил, метансульфонил,

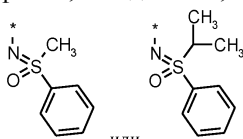
где каждый этокси, пропокси, бутилокси, фенил, пиридинил, тиазолил, пирролил, тиенил, пиазолил, 1,2-оксазолил, имидазолил, пиперидинил или пиперазинил необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, фтором, хлором, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, метилом, этилом, 2,2-диметилэтилом, циклопропилом, трифторметилом, метокси, гидроксиметилом, бензилом, пиперазинилом, $-\text{NR}^8(\text{CO})\text{OR}^7$, метансульфонилом, S-метилсульфонимидоилом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^2 представляет собой водород, хлор, амино, пропиламино, диметиламино, метил(пропил)амино, метил(2-метилпропил)амино, 2,2-диметилпропил(метил)амино, циклопропил(метил)амино, метил(фенил)амино, CN, метил, этил, пропан-2-ил, 3-метилбутан-2-ил, пентан-3-ил, гексан-2-ил, 3,3-диметилбутан-2-ил, метокси, этопропил, циклопропил, циклогексил, азетидинил, пирролидинил, 2-оксо-1,3-оксазолидин-2-он, тетрагидро-2H-пиранил, тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азапанил, 2-оксопирролидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил, 3-оксопиперазин-1-ил, 2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил, 1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил, 1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил, 1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-7(8H)-ил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил, 1,3,3-триметил-6-азабицикло[3.2.1]окт-6-ил, (3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил, (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил, 1,1-диоксидо-1-тиа-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил, 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил, 3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил, фенил, 1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил, 3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил, 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил, пирролил, пиазолил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, пиридинил, пиримидинил, 2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил, индолил, бензотиофенил, хинолинил, изохинолинил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил, 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-3-ил, $-(\text{CO})\text{NH}_2$, метилсульфонил, этилсульфонил, пропан-2-илсульфонил, фенилсульфонил, метилсульфинил, этилсульфинил, пропан-2-илсульфинил, фенилсульфинил, метилсульфанил, этилсульфанил, пропан-2-илсульфанил, фенилсульфанил, $-\text{N}=(\text{SO})$ диметил, $-\text{N}=(\text{SO})$ диэтил,



где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы, $-(\text{PO})(\text{O-метил})_2$, $-(\text{PO})(\text{O-этил})\text{метил}$, $-(\text{PO})(\text{O-2-метилпропил})\text{метил}$, $-(\text{PO})(\text{O-этил})_2\text{-метилпропил}$, $-(\text{PO})\text{диметил}$, $-(\text{PO})\text{диэтил}$,

где каждый метил, этил, пропан-2-ил, 3-метилбутан-2-ил, пентан-3-ил, гексан-2-ил, 3,3-диметилбутан-2-ил, метокси, этокси, пропокси, 2-метилпропан-1-илокси, бутокси, циклопропил, циклогексил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 3-оксопиперазин-1-ил, фенил, пирролил, пиразолил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил,



пиридинил, пиримидинил, индолил,  или  необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, фтором, хлором, бромом, OH, amino, $-\text{NH-циклопропилом}$, диметиламино, метилом, этилом, пропан-1-илом, пропан-2-илом, 2-метилпропилом, трет-бутилом, гидроксиметилом, 2-гидроксиэтилом, 2-метил-2-гидроксипропан-1-илом, 2-гидроксипропан-2-илом, бензилом, фторэтилом, дифторметилом, трифторметилом, метокси, этокси, изопропокси, метоксиметилом, циклопропилом, циклобутилом, тетрагидрофуранилом, тетрагидропиранилом, фенилом, $-(\text{CO})\text{O-метилом}$, $(\text{CO})\text{O-трет-бутилом}$, $-(\text{CO})\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{NH-метилом}$, $-(\text{CO})\text{NH-трет-бутилом}$, $-(\text{CO})\text{диметиламино}$, $-(\text{CO})\text{пиперидин-1-илом}$, $-(\text{CO})\text{NH-циклопропилом}$, $-\text{NH}(\text{CO})\text{метилом}$, $-\text{NH}(\text{CO})\text{O-трет-бутилом}$, метилсульфонилом, этилсульфонилом, пропан-2-илсульфонилом, фенилсульфонилом, метилсульфанилом, $-(\text{SO}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NH}(\text{SO}_2)\text{метилом}$, $-(\text{SO}=\text{NH})\text{метилом}$, $-(\text{SO}=\text{NH})_3\text{этилом}$, $-(\text{SO}=\text{NH})\text{пропан-2-илом}$, $-(\text{SO}=\text{N-метил})\text{метилом}$, $-(\text{SO}=\text{N}(\text{CO})\text{O-этил})\text{метилом}$, $-(\text{SO}=\text{N}(\text{CN}))\text{метилом}$, $-(\text{SO}=\text{N}(\text{CO})\text{NH-этил})\text{метилом}$, $-(\text{PO})(\text{O-метилом})_2$, $-(\text{PO})(\text{OH})(\text{O-метилом})$ или фуранилом, пиразолилом,

где каждый 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, метилом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой

R^2 представляет собой 2,2-диметилпропил(метил)амино, циклопропил(метил)амино, метил(фенил)амино, 3-метилбутан-2-ил, циклопропил, тетрагидро-2Н-пиранил, тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил, пиперидинил, пиперазинил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8Н)-ил, 3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил, фенил, пирролил, пиразолил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиридинил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил,

где каждый 3-метилбутан-2-ил, циклопропил, пиперидинил, пиперазинил, фенил, пирролил, пиразолил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиридинил, необязательно замещен, один, или два, или три раза, независимо друг от друга, фтором, хлором, OH, amino, метилом, этилом, пропан-1-илом, пропан-2-илом, трет-бутилом, гидроксиметилом, бензилом, фторэтилом, трифторметилом, метокси, циклопропилом, $-(\text{CO})\text{O-метилом}$, метилсульфонилом, метилсульфанилом, $-(\text{SO}=\text{NH})\text{метилом}$.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой

R^2 представляет собой тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил, пиперидинил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8Н)-ил, фенил, пирролил, пиразолил, оксазолил, пиридинил, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил,

где каждый пиперидинил, фенил, пирролил, пиразолил, оксазолил, пиридинил, необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, фтором, amino, метилом, этилом, пропан-2-илом, гидроксиметилом, метокси, циклопропилом, метилсульфонилом, метилсульфанилом, $-(\text{SO}=\text{NH})\text{метилом}$.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой

R^2 представляет собой 2,2-диметилпропил(метил)амино, циклопропил(метил)амино, метил(фенил)амино, 3-метилбутан-2-ил, циклопропил, тетрагидро-2Н-пиранил, тетрагидро-2Н-тиопиран-4-

ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8Н)-ил, 3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил, фенил, пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-5-ил, 1Н-пиразол-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, 1Н-имидазол-5-ил, 1,2-оксазол-5-ил, 1,3-тиазол-5-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил или 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил,

где каждый 3-метилбутан-2-ил, циклопропил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, фенил, пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-5-ил, 1Н-пиразол-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, 1Н-имидазол-5-ил, 1,2-оксазол-5-ил, 1,3-тиазол-5-ил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил необязательно замещен, один, или два, или три раза, независимо друг от друга, фтором, хлором, ОН, амино, метилом, этилом, пропан-1-илом, пропан-2-илом, трет-бутилом, гидроксиметилом, бензилом, 2-фторэтилом, трифторметилом, метокси, циклопропилом, -(СО)О-метилом, метилсульфонилом, метилсульфанилом или -(СО)=NH)метилом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой

R² представляет собой тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил, пиперидин-4-ил, 5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8Н)-ил, фенил, пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-5-ил, 1Н-пиразол-4-ил, 1,2-оксазол-5-ил, 1,3-тиазол-5-ил, пиридин-3-ил или 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил,

где каждый пиперидин-4-ил, фенил, пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-5-ил, 1Н-пиразол-4-ил, 1,2-оксазол-5-ил или пиридин-3-ил необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, фтором, ОН, амино, метилом, этилом, пропан-2-илом, гидроксиметилом, 2-фторэтилом, метокси, циклопропилом, этилсульфонилом, метилсульфанилом или -(СО)=NH)метилом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения общей формулы (Ib), в которой R² представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, фтором, хлором, метилом, этилом, 2,2-диметилэтилом, циклопропилом, трифторметилом, метокси, бензилом или метансульфонилом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой

R² представляет собой фенил, пиразолил, тиофенил или пиридилил,

где каждый фенил, пиразолил, тиофенил или пиридилил необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, фтором, хлором, амино, метилом, этилом, пропан-1-илом, пропан-2-илом, трет-бутилом, бензилом, фторэтилом, трифторметилом, метокси, циклопропилом, метилсульфонилом, метилсульфанилом или -(СО)=NH)метилом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой

R² представляет собой фенил, 1Н-пиразол-4-ил, 1Н-пиразол-5-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил,

где каждый фенил, 1Н-пиразол-4-ил, 1Н-пиразол-5-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, фтором, хлором, амино, метилом, этилом, пропан-1-илом, пропан-2-илом, трет-бутилом, бензилом, фторэтилом, трифторметилом, метокси, циклопропилом, метилсульфонилом, метилсульфанилом или -(СО)=NH)метилом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой

R² представляет собой фенил, 1Н-пиразол-4-ил, 1Н-пиразол-5-ил или пиридин-3-ил,

где каждый фенил, 1Н-пиразол-4-ил, 1Н-пиразол-5-ил или пиридин-3-ил необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, фтором, амино, метилом, этилом, пропан-1-илом, пропан-2-илом, трет-бутилом, бензилом, фторэтилом, трифторметилом, метокси, циклопропилом, метилсульфонилом, метилсульфанилом или -(СО)=NH)метилом.

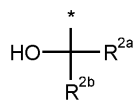
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения общей формулы (Ib), в которой R² представляет собой 5-членный гетероарил, который необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, хлором, метилом, этилом, 2,2-диметилэтилом, циклопропилом, трифторметилом, бензилом, метансульфонилом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения общей формулы (Ib), в которой

R² представляет собой пиридилил, тиазолил, пирролил, тиенил, имидазолил, пиразолил,

где каждый пиридилил, тиазолил, пирролил, тиенил, имидазолил, пиразолил необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, фтором, хлором, метилом, этилом, 2,2-диметилэтилом, циклопропилом, трифторметилом, метокси, бензилом, метансульфонилом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^2 представляет собой группу

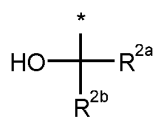


где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

где R^{2a} представляет собой C_1 - C_4 -алкил и R^{2b} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или 5-6-членную гетероциклоалкильную группу,

где каждый C_1 - C_4 -алкил необязательно замещен, независимо друг от друга, один или несколько раз, фтором, или R^{2a} и R^{2b} вместе представляют собой C_3 - C_6 -циклоалкильную группу или 5-6-членную гетероциклоалкильную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^2 представляет собой группу



где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

где R^{2a} представляет собой метил и R^{2b} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или 5-6-членную гетероциклоалкильную группу или R^{2a} и R^{2b} вместе представляют собой C_3 - C_6 -циклоалкильную группу или 5-6-членную гетероциклоалкильную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^4 представляет собой H или метил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^4 представляет собой H.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^4 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^7 представляет собой водород и R^8 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^7 представляет собой водород и R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил.

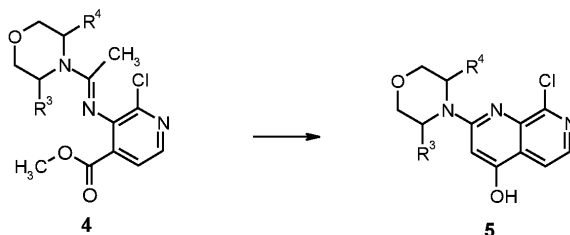
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^7 представляет собой C_1 - C_4 -алкил и R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^9 представляет собой метил, этил, пропил или фенил, необязательно замещенный посредством R^{13} .

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^{10} представляет собой метил, этил или пропил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению промежуточного соединения для получения соединения формулы (Ib), в которой R^{11} представляет собой водород, метил, этил или $-(CO)OR^7$.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает способ получения соединений общей формулы 5

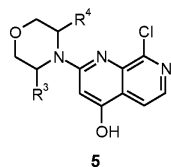


отличающийся тем, что соединения общей формулы 4, в которой R^3 и R^4 имеют те же значения, что и определены для соединений общей формулы (I) или (Ib), подвергают реакции в органическом растворителе при температуре между -20°C и температурой кипения растворителя, предпочтительно между -5 и 30°C , с использованием сильного основания, с получением соединений общей формулы 5.

Получение соединений общей формулы 5 можно выполнить в апротонном органическом растворителе, предпочтительно в тетрагидрофуране или N,N-диметилформамиде.

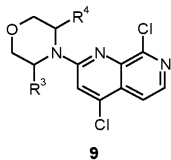
Предпочтительными сильными основаниями, которые можно использовать для получения соединений общей формулы 5, являются LiHMDS, KHMDS, NaHMDS или LDA.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые пригодны для получения соединений настоящего изобретения общей формулы (Ib), в частности, в способах, описанных в данном документе. В частности, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы 5



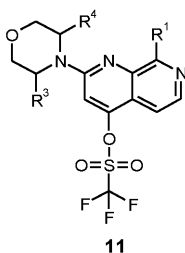
в которой R³ и R⁴ являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые пригодны для получения соединений настоящего изобретения общей формулы (Ib), в частности, в способах, описанных в данном документе. В частности, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы 9



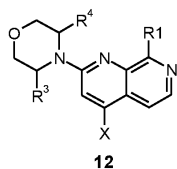
в которой R³ и R⁴ являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые пригодны для получения соединений настоящего изобретения общей формулы (Ib), в частности, в способах, описанных в данном документе. В частности, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы 11



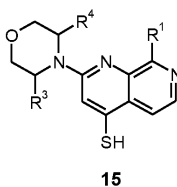
в которой R¹, R³ и R⁴ являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые пригодны для получения соединений настоящего изобретения общей формулы (Ib), в частности, в способах, описанных в данном документе. В частности, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы 12



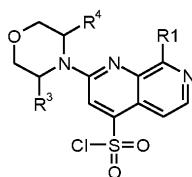
в которой R¹, R³ и R⁴ являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше, и X означает хлор, бром или йод.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые пригодны для получения соединений настоящего изобретения общей формулы (Ib), в частности, в способах, описанных в данном документе. В частности, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы 15



в которой R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше.

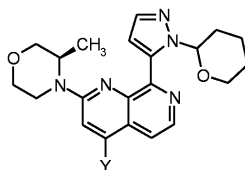
В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые пригодны для получения соединений настоящего изобретения общей формулы (Ib), в частности, в способах, описанных в данном документе. В частности, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы 16



16

в которой R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше.

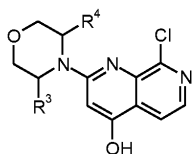
В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые пригодны для получения соединений настоящего изобретения общей формулы (Ib), в частности, в способах, описанных в данном документе. В частности, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы 39



39

в которой Y представляет собой OH, -O-SO₂-CF₃, Cl, Br, I, SH или -SO₂Cl, предпочтительно OH, -O-SO₂-CF₃ или Cl.

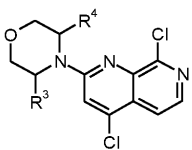
В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы 5



5

в которой R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше, для получения соединения общей формулы (Ib) согласно определению, приведенному выше.

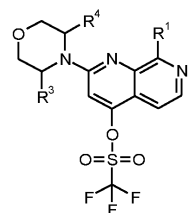
В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы 9



9

в которой R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше, для получения соединения общей формулы (Ib) согласно определению, приведенному выше.

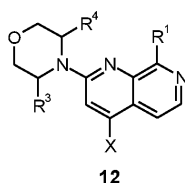
В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы 11



11

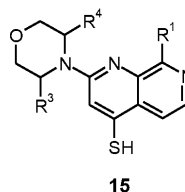
в которой R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше, для получения соединения общей формулы (Ib) согласно определению, приведенному выше.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы 12



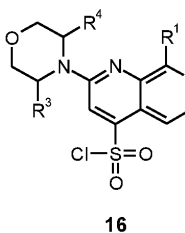
в которой R¹, R³ и R⁴ являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше, и X означает хлор, бром или йод, для получения соединения общей формулы (Ib) согласно определению, приведенному выше.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы 15



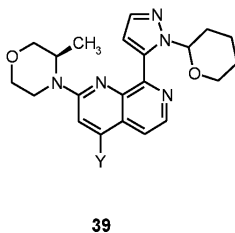
в которой R¹, R³ и R⁴ являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше, для получения соединения общей формулы (Ib) согласно определению, приведенному выше.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы 16



в которой R¹, R³ и R⁴ являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib) выше, для получения соединения общей формулы (Ib) согласно определению, приведенному выше.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы 39



в которой Y представляет собой OH, -O-SO₂-CF₃, Cl, Br, I, SH или -SO₂Cl, предпочтительно OH, -O-SO₂-CF₃ или Cl, для получения соединения общей формулы (Ib) согласно определению, приведенному выше.

Соединения общей формулы (Ib) в соответствии с изобретением демонстрируют ценный спектр действия, который невозможно было предсказать. Таким образом, они являются подходящими для применения в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний у людей и животных.

В частности, неожиданно было обнаружено, что указанные соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют ATR киназу и поэтому могут применяться для лечения или профилактики заболеваний, опосредованных ATR киназой, в частности гиперпролиферативных заболеваний.

Соединения формулы (Ib) могут использоваться для лечения заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний. Соединения могут быть использованы для ингибирования, блокирования, уменьшения, снижения и т.д. пролиферации клеток, и/или деления клеток, и/или продуцирования апоптоза. Этот способ включает введение млекопитающему, которое в этом нуждается, в частности человеку, количества соединения данного изобретения, которое является эффективным для лечения заболевания. Гиперпролиферативные заболевания включают, но не ограничиваются ими, например, псориаз, келоиды и другие гиперплазии, поражающие кожу, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (BPH), солидные опухоли, такие как рак молочной железы, дыхательных путей, головного мозга, репро-

дуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевых путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы и их отдаленные метастазы. Такие заболевания также включают лимфомы, саркомы и лейкомии.

Примеры рака молочной железы включают, но не ограничиваются ими, инвазивную дуктальную карциному, инвазивную лобулярную карциному, дуктальную карциному *in situ* и лобулярную карциному *in situ*.

Примеры типов рака дыхательных путей включают, но не ограничиваются ими, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легкого, а также аденому бронха и плевропульмонарную бластому.

Примеры типов рака головного мозга включают, но не ограничиваются ими, глиому ствола головного мозга и гипоталамическую глиому, астроцитому мозжечка и мозга, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль пинеальной области.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак предстательной железы и яичка. Опухоли женских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак эндометрия, шейки матки, яичника, влагалища и вульвы, а также саркому матки.

Опухоли пищеварительного тракта включают, но не ограничиваются ими, анальный рак, рак ободочной кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, ректальный рак, рак тонкой кишки и слюнной железы.

Опухоли мочевых путей включают, но не ограничиваются ими, рак мочевого пузыря, рак полового члена, рак почки, почечной лоханки, мочеточника, уретры и человеческого папиллярный почечный рак.

Глазные типы рака включают, но не ограничиваются ими, внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры типов рака печени включают, но не ограничиваются ими, гепатоцеллюлярную карциному (карциномы клеток печени с фиброламеллярным вариантом или без него), холангиокарциному (внутрипеченочную карциному желчных протоков) и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Типы рака кожи включают, но не ограничиваются ими, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак кожи клеток Меркеля и немеланомный рак кожи.

Типы рака головы и шеи включают, но не ограничиваются ими, гортанный, подглоточный, носоглоточный, ротоглоточный рак, рак губ и ротовой полости и чешуйчатоклеточный. Лимфомы включают, но не ограничиваются ими, связанную со СПИДом лимфому, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, болезнь Ходжкина и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, но не ограничиваются ими, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкемии включают, но не ограничиваются ими, острую миелоидную лейкемию, острую лимфообластную лейкемию, хроническую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелогенную лейкемию и волосатоклеточную лейкемию.

Эти заболевания были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с подобной этиологией у других млекопитающих и могут лечиться путем введения соединений или фармацевтических композиций настоящего изобретения.

Соединения формулы (Ib) могут использоваться в лечении гиперпролиферативных заболеваний с дефицитом АТМ передачи сигналов и/или функцией p53, в частности карциномы легкого, в частности мелкоклеточного рака легкого, колоректального рака, рака мочевого пузыря, лимфом, глиом и рака яичников.

В частности, в лечении карциномы легкого, в частности мелкоклеточного рака легкого, колоректального рака, рака мочевого пузыря, лимфом, в частности диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBC) и лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), рака предстательной железы, в частности кастрационно-резистентного рака предстательной железы, глиом, и рака яичников, соединения формулы (Ib) могут использоваться для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний, в особенности вышеупомянутых заболеваний, в частности гиперпролиферативного заболевания.

Соединения формулы (Ib) могут использоваться для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений, в частности нарушений, упомянутых выше.

Соединения формулы (Ib) могут использоваться для применения в способе лечения и/или профилактики заболевания, в частности гиперпролиферативного заболевания.

Соединения формулы (Ib) могут использоваться в способе лечения и/или профилактики заболеваний, в особенности вышеупомянутых заболеваний, в частности гиперпролиферативного заболевания, используя эффективное количество соединений общей формулы (Ib) и/или фармацевтических композиций настоящего изобретения.

Соединения формулы (Ib) могут использоваться для применения для лечения и/или профилактики заболеваний, в особенности вышеупомянутых заболеваний, в частности гиперпролиферативного заболевания. Соединения формулы (Ib) могут использоваться для применения в способе лечения и/или профилактики вышеупомянутых заболеваний, в частности гиперпролиферативного заболевания.

Соединения формулы (Ib) могут использоваться в фармацевтической композиции, содержащей соединение общей формулы (Ib) или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, в частности его фармацевтически приемлемую соль, или смесь таковых, с одним или несколькими наполнителями, в частности фармацевтически подходящими наполнителями, которые являются инертными и нетоксичными. Можно использовать обычные методики приготовления таких фармацевтических композиций в подходящих лекарственных формах.

Соединения формулы (Ib) могут использоваться в фармацевтических композициях, в частности лекарственных средствах, которые содержат по меньшей мере одно соединение формулы (Ib), обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими наполнителями, и к их применению для вышеупомянутых целей.

Фармацевтически приемлемые наполнители являются нетоксичными, предпочтительно они являются нетоксичными и инертными. Фармацевтически приемлемые наполнители включают, среди прочего, следующие вещества:

филлеры и наполнители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, такая как, например, Avicel®, лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция, такой как, например, Di-Cafos®),

мазевые основы (например, вазелиновое масло, парафины, триглицериды, воски, воск шерсти, спирты воска шерсти, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),

основы для суппозиторий (например, полиэтиленгликоли, какао-масло, твердый жир),

растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла - триглицериды со средней длиной цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),

поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергаторы или смачиватели (например, додецилсульфат натрия, лецитин, фосфолипиды, жирные спирты, такие как, например, Lanette®, сложные эфиры сорбита и жирных кислот, такие как, например, Span®, полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирных кислот, такие как, например, Tween®, полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот, такие как, например, Cremophor®, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые простые эфиры жирных спиртов, глицериновые сложные эфиры жирных кислот, полоксамеры, такие как, например, Pluronic®),

буферы, а также кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, триметамол, триэтанолламин),

изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия),

адсорбенты (например, высокодисперсный силикагель),

повышающие вязкость агенты, гелеобразователи, загустители и/или связующие (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты, такие как, например, Carbopol®, альгинаты, желатин),

разрыхлители (например, модифицированный крахмал, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, натрия крахмалгликолят, такой как, например, Explotab®, поперечно сшитый поливинилпирролидон, натрий кроскармеллоза, такая как, например, AcDiSol®),

регуляторы потока, смазывающие вещества, скользящие вещества и разделительные смазки для пресс-форм (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсный силикагель, такой как, например, Aerosil®),

покрывающие материалы (например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионных мембран, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны, такие как, например, Kollidon®, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®),

вещества для капсул (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),

синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®, поливинилпирролидоны, такие как, например, Kollidon®, поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),

пластификаторы (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

вещества, способствующие проникновению, стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, ацетат хлоргексидина, бензоат натрия),

красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),

ароматизирующие вещества, подсластители, вещества, корректирующие вкус и/или запах.

Дополнительные наполнители и методики описаны в следующих ссылках, каждая из которых включена в данный документ путем ссылки: Powell, M.F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 1999, 53(6), 324-349 и Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 1997, 51(4), 166-171.

Соединения формулы (Ib) могут использоваться в фармацевтической комбинации, в частности лекарственном средстве, содержащем по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением и по меньшей мере один или несколько дополнительных активных компонентов, в частности, для лечения и/или профилактики вышеупомянутых заболеваний.

Соединения формулы (Ib) могут использоваться в фармацевтической комбинации, содержащей один или несколько активных компонентов, выбранных из соединения общей формулы (Ib), и один или несколько активных компонентов, выбранных из антигиперпролиферативных, цитостатических или цитотоксических веществ для лечения злокачественных новообразований.

Термин "комбинация" в настоящем изобретении применяется в качестве известного специалистам в данной области техники и может быть представлен в виде фиксированной комбинации, нефиксированной комбинации или набора компонентов.

Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении применяется в качестве известного специалистам в данной области техники, и его определяют как комбинацию, в которой, например, первый активный компонент и второй активный компонент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в форме единого целого. Одним из примеров термина "фиксированная комбинация" является фармацевтическая композиция, в которой первый активный компонент и второй активный компонент присутствуют в смеси для одновременного введения, как, например, в составе. Другим примером термина "фиксированная комбинация" является фармацевтическая комбинация, в которой первый активный компонент и второй активный компонент присутствуют в одной единице в не смешанном состоянии.

Нефиксированная комбинация или "набор компонентов" в настоящем изобретении применяется в качестве известного специалистам в данной области техники, и его определяют как комбинацию, в которой первый активный компонент и второй активный компонент присутствуют более чем в одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора компонентов является комбинация, в которой первый активный компонент и второй активный компонент присутствуют раздельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора компонентов могут быть введены раздельно, последовательно, одновременно, параллельно или хронологически смещено.

Соединения формулы (Ib) могут вводиться в виде единственного фармацевтического средства или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными компонентами, где комбинация не вызывает неприемлемые побочные действия. Например, соединения формулы (Ib) можно комбинировать с известными химиотерапевтическими средствами и/или противоопухолевыми средствами, например антигиперпролиферативными средствами или средствами, применяемыми при других показаниях, и т.п., а также с добавками и их комбинациями. Средства, применяемые при других показаниях, включают, но не ограничиваются ими, антиангиогенные средства, ингибиторы митоза, алкилирующие средства, анти-метаболиты, ДНК-интеркалирующие антибиотики, ингибиторы фактора роста, ингибиторы клеточного цикла, ингибиторы ферментов, ингибиторы топоизомеразы, модификаторы биологического ответа или антигормоны.

Например, соединения формулы (Ib) для лечения злокачественных новообразований можно комбинировать с известными антигиперпролиферативными, цитостатическими или цитотоксическими веществами.

Примеры подходящих антигиперпролиферативных, цитостатических или цитотоксических активных компонентов комбинаций включают следующие:

131I-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубицин, адо-трастузумаб эмтансин, афатиниб, афлиберцепт, алдеслейкин, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоклутетимид, гексил аминолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, ангиотензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азациитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, белинонат, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрон, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, босутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфид, кабазитаксел, кабозантиниб, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбоплатин, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакалцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, копанлисиб, кризантаспас, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дарбепозитин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносуамаб, депрестид, деслорелин, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксоруби-

цин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдреколомаб, элиптиний ацетат, элтромбопаг, эндостатин, эноци-табин, энзалутамид, эпирубицин, эпителиостанол, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эсомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этопосид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, фентанил, филграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотеровая кислота, меглумин, гадоверсетамида, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемци-табин, гемтузумаб, глюкарпидас, глутоксим, GM-CSF, госсерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансопра-зол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфат, индисетрон, инкадроновая кислота, мебулат ингенол, интерферон альфа, ин-терферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, ланреотид, лапатиниб, лазохолин, леналидомид, ленограстим, лентинан, лет-розол, леупрорелин, левамисол, левоноргестрел, натрий левотиросин, лисурид, лобоплатин, ломустин, лонидамин, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, мер-каптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метил-тестостерон, метиростин, мифамуртид, милтефосин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамола, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, набилон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, недаплатин, неларабин, неридроновая кислота, ниволумабпентетретиотид, нилотиниб, нилутамид, нимора-зол, нимотузумаб, нимустин, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, омацетаксин мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамин, р53 генная терапия, паклитаксел, палифермин, зерна палладия-103, палонесе-трон, памидроновая кислота, панитумумаб, пантопразол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоэтин бета (метокси ПЭГ-эпоэтин бета), пембролизумаб, пэгфилграстим, пэгинтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфлбутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстрадиола, поливинил-пирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, натрий порфимер, пралат-рексат, преднимустин, преднизон, прокарабазин, прокодазол, пропранолол, хинаголид, рабепразол, рако-тумумаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, раниму-стин, расбурикас, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ри-туксимаб, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, ронициклиб, самарий (153Sm) лексидроном, сарграмо-стим, сатумумаб, секретин, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрий глицидидазол, сорафениб, ста-нозол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, те-целейкин, технеций (99mTc) нофетумумаб-мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимул, тенипосид, тестостерон, тетрофос-мин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин альфа, тиюганин, тоцилизумаб, топотекан, торемиф-ен, тоситумумаб, трабектедин, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтансин, треоульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбозетин, трипто-фан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегил, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, зинонстатин, зинонстатин стимуламер, золедроновая кислота, зорубицин.

Фармацевтическая комбинация может содержать соединение общей формулы (Ib) и один или не-сколько активных компонентов, выбранных из карбоплатина и цисплатина.

Как правило, применение антигиперпролиферативных, цитостатических или цитотоксических ак-тивных компонентов в комбинации с соединением или фармацевтической композицией настоящего изо-бретения будет способствовать:

- (1) получению лучшей эффективности в снижении роста опухоли или даже устранению опухоли по сравнению с введением только одного из средств;
- (2) обеспечению введения меньших количеств вводимых химиотерапевтических средств;
- (3) обеспечению химиотерапевтического лечения, которое хорошо переносится пациентом с мень-шим вредных фармакологических осложнений, чем наблюдаются при монокимиотерапиях и определен-ных других комбинированных терапиях;
- (4) обеспечению лечения более широкого спектра различных типов рака у млекопитающих, в осо-бенности людей;
- (5) обеспечению более высокого показателя ответа среди леченных пациентов;
- (6) обеспечению более длительного времени выживания среди леченных пациентов по сравнению со стандартными химиотерапевтическими методами лечения;
- (7) обеспечению более длительного времени прогрессии опухоли и/или
- (8) получению результатов эффективности и переносимости, по меньшей мере, столь же хороших, как результаты для средств, используемых по отдельности, по сравнению с известными случаями, когда комбинации других противораковых средств оказывают антагонистические действия.

Кроме того, соединения общей формулы (Ib) также можно применять в комбинации с лучевой терапией и/или оперативным вмешательством.

Соединение формулы (Ib) можно применять для сенсibilизации клетки к радиации. То есть, обработка клетки соединением формулы (Ib) перед обработкой клетки облучением делает клетку более восприимчивой к повреждению ДНК и некрозу, чем была бы клетка в отсутствие какой-либо обработки соединением изобретения. В одном аспекте клетку обрабатывают по меньшей мере одним соединением формулы (Ib).

Соединения формулы (Ib) могут использоваться в способе умерщвления клетки, при котором в клетку вводят одно или несколько соединений изобретения в комбинации с обычной лучевой терапией.

Соединения формулы (Ib) могут использоваться в способе придания клетке большей восприимчивости к некрозу, при котором клетку обрабатывают одним или несколькими соединениями изобретения перед определенной обработкой клетки, цель которой - вызвать или индуцировать ее некроз. В одном аспекте, после того как клетку обрабатывают одним или несколькими соединениями изобретения, клетку обрабатывают по меньшей мере одним соединением, или по меньшей мере одним методом, или их комбинацией для того, чтобы вызвать повреждение ДНК с целью ингибирования функции нормальной клетки или умерщвления клетки.

В другом варианте клетку умерщвляют путем обработки клетки по меньшей мере одним средством, повреждающим ДНК. То есть, после обработки клетки одним или несколькими соединениями изобретения с целью сенсibilизировать клетку к некрозу клетку обрабатывают по меньшей мере одним средством, повреждающим ДНК, с целью умерщвления клетки. Средства, повреждающие ДНК, пригодные для настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтические средства (например, цисплатин), ионизирующее излучение (рентгеновское излучение, ультрафиолетовое излучение), карциногенные вещества и мутагенные средства.

В другом варианте осуществления клетку умерщвляют путем обработки клетки по меньшей мере одним методом, цель которого - вызвать или индуцировать повреждение ДНК. Такие методы включают, но не ограничиваются ими, активацию путей передачи сигналов в клетках, которые приводят к повреждению ДНК, когда данный путь активируется, ингибирование путей передачи сигналов в клетках, которые приводят к повреждению ДНК, когда данный путь ингибируется, и индуцирование биохимического изменения в клетке, где изменение приводит к повреждению ДНК. В качестве неограничивающего примера, можно ингибировать путь ДНК-репарации в клетке, таким образом предотвращая репарацию поврежденной ДНК и, в результате, получая аномальное накопление повреждений ДНК в клетке.

В одном аспекте изобретения, соединение изобретения вводят в клетку перед облучением или другим индуцированием повреждения ДНК в клетке. В другом аспекте изобретения соединение изобретения вводят в клетку наряду с облучением или другим индуцированием повреждения ДНК в клетке. В еще одном аспекте изобретения соединение изобретения вводят в клетку непосредственно после начала облучения или другого индуцирования повреждения ДНК в клетке.

В другом аспекте клетка является клеткой в условиях *in vitro*. В другом варианте осуществления клетка является клеткой в условиях *in vivo*.

Соединения общей формулы (Ib) могут действовать системно и/или местно. Для этой цели они могут быть введены подходящим образом, например пероральным, парентеральным, внутривенным, назальным, сублингвальным, лингвальным, буккальным, ректальным, дермальным, трансдермальным, конъюнктивальным, ушным путем, или в виде имплантата или стента.

Соединения общей формулы (Ib) можно вводить в лекарственных формах, подходящих для этих путей введения.

Подходящими лекарственными формами для перорального введения являются формы, которые высвобождают соединения общей формулы (Ib) быстро и/или модифицированным образом, функционируют в соответствии с известным уровнем техники и содержат соединения общей формулы (Ib) в кристаллической, и/или аморфной, и/или растворенной форме, например таблетки (не покрытые или покрытые оболочкой таблетки, например с энтеросолюбильными покрытиями или покрытиями, которые растворяются с задержкой или нерастворимы, которые контролируют высвобождение соединения общей формулы (Ib), таблетки или пленки/облатки, которые быстро распадаются в ротовой полости, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки, покрытые сахарной оболочкой, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное введение можно выполнить, избегая стадии абсорбции (например, внутривенным, внутриартериальным, внутрисердечным, интраспинальным или интралимфатическим путем) или с включением стадии абсорбции (например, внутримышечным, подкожным, внутрикожным, чрескожным или внутрибрюшинным путем). Подходящие лекарственные формы для парентерального введения включают составы для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других путей введения подходящими примерами являются лекарственные формы для ингаляции или ингаляционные лекарственные средства (включающие использование порошковых ингаляторов, небулайзеров), капли в нос, растворы или спреи; таблетки, пленки/облатки или капсулы для лингвально-

го, сублингвального или буккального введения, пленки/облатки или капсулы, суппозитории, препараты для введения в уши или в глаза (например, глазные ванночки, глазные вставки, ушные капли, ушные порошки, препараты для промывания ушей, ушные тампоны), вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, встряхиваемые смеси), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пены, присыпки, имплантаты, внутриматочные спирали, вагинальные кольца или стенты.

Соединения общей формулы (Ib) могут быть переведены в упомянутые лекарственные формы. Это можно выполнить известным *per se* способом, путем смешивания с фармацевтически подходящими наполнителями.

Такие наполнители включают носители (например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергирующие или смачивающие средства (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитанолеат), связующие (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту), красители (например, неорганические пигменты, например, оксиды железа) и вещества, корректирующие вкус и/или запах.

Фармацевтически приемлемые наполнители являются нетоксичными, предпочтительно они нетоксичны и инертны. Фармацевтически приемлемые наполнители включают, среди прочего, следующие вещества:

филлеры и наполнители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, такая как, например, Avicel®, лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция, такой как, например, Di-Cafos®);

мазевые основы (например, вазелиновое масло, парафины, триглицериды, воски, воск шерсти, спирты воска шерсти, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли);

основы для суппозитория (например, полиэтиленгликоли, какао-масло, твердый жир);

растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла - триглицериды со средней длиной цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины);

поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергаторы или смачиватели (например, додецилсульфат натрия, лецитин, фосфолипиды, жирные спирты, такие как, например, Lanette®, сложные эфиры сорбита и жирных кислот, такие как, например, Span®, полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирных кислот, такие как, например, Tween®, полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот, такие как, например, Cremophor®, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые простые эфиры жирных спиртов, глицериновые сложные эфиры жирных кислот, полоксамеры, такие как, например, Pluronic®);

буферы, а также кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, трометамол, триэтанолламин);

изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия);

адсорбенты (например, высокодисперсный силикагель);

повышающие вязкость агенты, гелеобразователи, загустители и/или связующие (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза);

гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты, такие как, например, Carborol®, альгинаты, желатин);

разрыхлители (например, модифицированный крахмал, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, натрия крахмалгликолят, такой как, например, Explotab®, поперечно сшитый поливинилпирролидон, натрий кроскармеллоза, такая как, например, AcDiSol®);

регуляторы потока, смазывающие вещества, скользящие вещества и разделительные смазки для пресс-форм (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсный силикагель, такой как, например, Aerosil®);

покрывающие материалы (например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионных мембран, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны, такие как, например, Kollidon®, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®);

вещества для капсул (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза);

синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®, поливинилпирролидоны, такие как, например, Kollidon®, поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры);

пластификаторы (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат);

вещества, способствующие проникновению, стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксианизол, бутилгид-

рокситолуол, пропилгаллат);

консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, ацетат хлоргексидина, бензоат натрия);

красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана);

ароматизирующие вещества, подсластители, вещества, корректирующие вкус и/или запах.

Соединения формулы (Ib) могут использоваться в лекарственных средствах, которые содержат по меньшей мере одно соединение общей формулы (Ib), типично вместе с одним или несколькими инертными, нетоксичными фармацевтически подходящими наполнителями, и их применение для вышеупомянутых целей.

На основании стандартных лабораторных методов, известных для оценки соединений, пригодных для лечения гиперпролиферативных заболеваний, с помощью стандартных тестов на токсичность и стандартных фармакологических анализов для определения параметров лечения состояний, идентифицированных выше, у млекопитающих и путем сравнения этих результатов с результатами известных активных компонентов или лекарственных средств, которые применяются для лечения этих состояний, может быть легко определена эффективная дозировка соединений данного изобретения для лечения каждого желательного показания. Количество активного компонента, подлежащее введению для лечения одного из этих состояний, может широко варьироваться в соответствии с такими рассматриваемыми факторами, как конкретное соединение и используемая единица дозировки, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, подвергающегося лечению, и природа и выраженность состояния, подвергающегося лечению.

Общее количество активного компонента, подлежащее введению, в общем варьируется от приблизительно 0.001 до приблизительно 200 мг/кг массы тела в сутки, и предпочтительно от приблизительно 0.01 до приблизительно 20 мг/кг массы тела в сутки. Клинически пригодные схемы дозирования будут варьироваться от дозирования 1-3 раза в сутки до дозирования один раз каждые четыре недели. Кроме того, "перерывы в приеме лекарственного средства", в течение которых пациент не принимает лекарственное средство на протяжении определенного промежутка времени, могут быть выгодными для общего равновесия между фармакологическим эффектом и переносимостью. Единица дозировки может содержать от приблизительно 0.5 до приблизительно 1500 мг активного компонента и может вводиться один или несколько раз в сутки или меньше одного раза в сутки. Средняя суточная дозировка для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использование методик инфузии предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного ректального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного вагинального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0.1 до 200 мг, которые применяют 1-4 раза в сутки. Трансдермальная концентрация будет предпочтительно такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0.01 до 200 мг/кг. Режим среднего суточного ингаляционного дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Несомненно, определенный начальный и продолжающийся режимы дозирования для каждого пациента будут варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, определяемых лечащим диагнозом, активности определенного применяемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбинаций лекарственных средств и т.п. Желательный способ лечения и количество доз соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира или композиции могут быть установлены квалифицированными специалистами в данной области с использованием обычного экспериментального лечения.

Несмотря на это, может существовать необходимость в отклонении от указанных количеств, а именно в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на активный компонент, типа состава и времени или интервала введения. Например, в некоторых случаях может быть достаточно количеств, меньших упомянутого выше минимального количества, в то время как в других случаях упомянутый верхний предел должен быть превышен. В случае введения более значительных количеств может оказаться целесообразным разделять их на несколько индивидуальных доз, вводимых в течение дня.

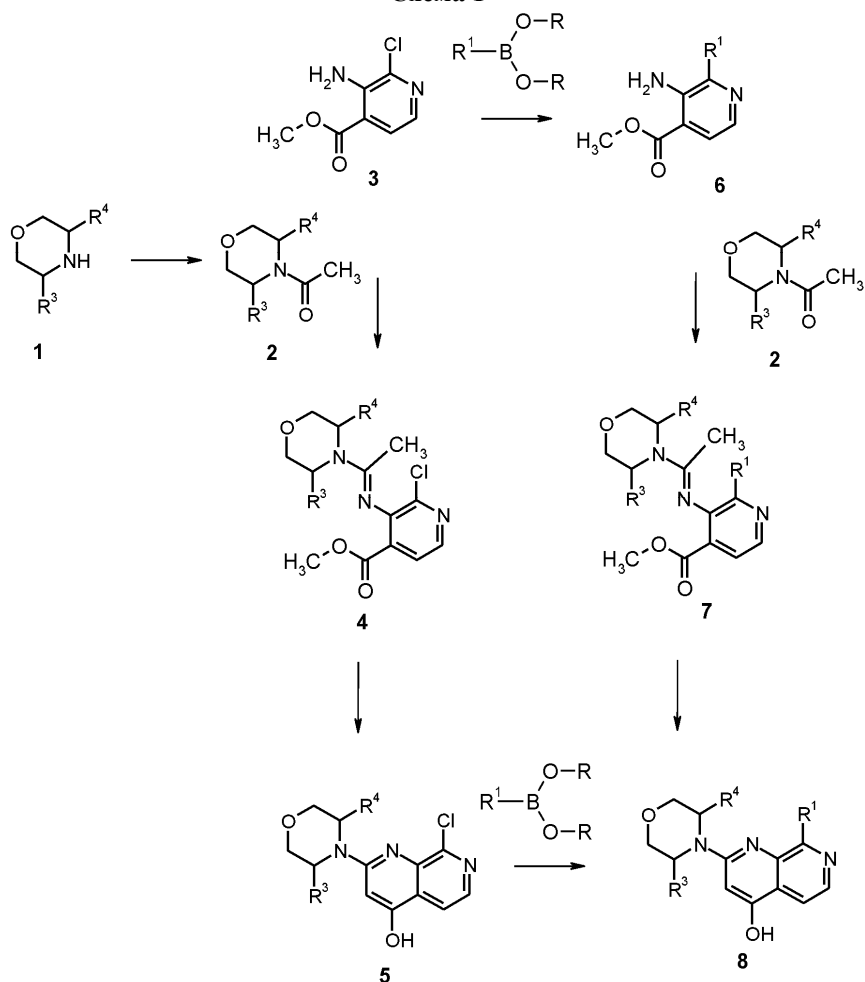
Если не указано иное, процентные значения, упомянутые в тестах и примерах, которые приведены ниже, являются процентными значениями по массе; части являются частями по массе. Соотношения растворителей, степени разбавлений и данные концентраций для растворов жидкость/жидкость в жидкость в каждом случае пересчитаны на объем.

Синтез соединений (обзор)

Соединения настоящего изобретения можно получить, как описано в следующем разделе. Схемы и методики, описанные ниже, иллюстрируют общие пути синтеза соединений общей формулы (I) изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения. Специалисту в данной области техники совершенно ясно, что порядок превращений, проиллюстрированный на схемах, можно модифицировать различными путями. Таким образом, порядок превращений, проиллюстрированный на схемах, не предназначен для ограничения объема изобретения. Кроме того, взаимопревращение любого из заместителей можно выполнить до и/или после примерных превращений. Данные модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, обмен, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлизирование, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области техники. Такие превращения включают те, которые вводят функциональную группу, которая позволяет дополнительное взаимопревращение заместителей. Подходящие защитные группы и методы их введения и отщепления хорошо известны специалисту в данной области техники (см., например, P.G.M. Wuts и T.W. Greene in "Protective groups in organic synthesis", 4-е изд., Wiley 2006). Характерные примеры описаны в последующих параграфах. Кроме того, может существовать возможность проведения двух или большего числа последовательных стадий без осуществления выделения продуктов между указанными стадиями, например, в виде реакции "в одном сосуде", что хорошо известно специалисту в данной области техники.

Синтезы 2-(морфолин-4-ил)-1,7-нафтиридиновых производных в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно проводят в соответствии с общей последовательностью синтеза, показанной на схемах 1-6.

Схема 1



Путь получения соединений общей формулы 8, где R¹, R³ и R⁴ имеют значения, приведенные для общей формулы (I) выше и R представляет собой алкил. Кроме того, заместители R¹ могут нести защитную группу, и взаимопревращение любого из заместителей R¹ можно выполнить до и/или после примерных превращений. Данные модификации могут быть такими, как введение защитных групп или отщепление защитных групп. Подходящие защитные группы и методы их введения и отщепления хорошо известны специалисту в данной области техники (см., например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е изд., Wiley 1999). Характерные примеры описаны в последующих параграфах.

Исходное вещество метил 3-амино-2-хлорпиридин-4-карбоксилат 3 (CAS No. 173435-41-1) является коммерчески доступным или может быть получено в соответствии с литературной методикой (см. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 38(1), 99-104; 2001).

Стадия 1→2 (схема 1).

Образование амидов.

На первой стадии (схема 1) морфолиновое производное 1 (которое является коммерчески доступным или описано в литературе) можно превратить в соответствующий ацетамид 2, используя ацетилирующий реагент. Исходный морфолин можно использовать либо в виде соли (например, соли с HCl), либо в виде свободного амина.

Например, морфолин 1 можно ацетилировать, используя ацетилхлорид в органическом растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 . Ацетилирование также можно выполнить, используя ангидрид уксусной кислоты в пиридине. Альтернативно, для превращения можно использовать уксусную кислоту, основание и активирующий реагент, образующий активный сложный эфир *in situ* в органическом растворителе. Для обзора см.: C.A.G.N. Montalbetti и V. Falque *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852 и ссылки в нем).

Стадия 3→4 (схема 1).

Образование амидинов.

Метил 3-амино-2-хлорпиридин-4-карбоксилат 3 подвергают реакции с морфолинамидом формулы 2 в реакции образования амидина с получением соединений общей формулы 4. Типично реакцию выполняют с $POCl_3$, чистым или в органическом растворителе, при температуре в интервале между 0°C и температурой кипения выбранного растворителя. Предпочтительно для данной реакции используют галогенированный растворитель, такой как хлороформ, DCE или ДХМ.

Стадия 4→5 (схема 1).

Образование нафтиридинов.

Амидины формулы 4 можно превратить в соответствующие 2-(морфолин-4-ил)-1,7-нафтиридины формулы 5. Типично реакцию выполняют в органическом растворителе при температуре между -20°C и температурой кипения выбранного растворителя с использованием сильного основания. Предпочтительно в качестве основания используют LiHMDS, KHMDS, NaHMDS или LDA.

Стадия 5→8 (схема 1).

Катализируемая палладием реакция с бороновыми кислотами.

Хлорнафтиридины формулы 5 можно подвергнуть реакции с производным бороновой кислоты $R^1-B(OR)_2$ с получением соединения формулы 8. Производное бороновой кислоты может представлять собой бороновую кислоту ($R=H$) или сложный эфир бороновой кислоты, например ее сложный изопропиловый эфир ($R=CH(CH_3)_2$), предпочтительно сложный эфир, полученный из пинакола, в котором промежуточная бороновая кислота образует 2-арил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан ($R-R=C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$). NH группы гетероцикла R^1 производных бороновой кислоты могут быть замаскированы любой подходящей защитной группой (см. Green, Wuts, "Protective groups in organic synthesis", 1999, John Wiley & Sons и приведенные там ссылки). Соответствующую защитную группу можно удалять на любой подходящей стадии синтеза. Предпочтительно во время синтеза в качестве защитных групп используют THP (тетрагидропиранил), BOC (трет-бутоксикарбонил) или PMB (параметоксibenзил).

Реакцию сочетания катализируют палладиевым катализатором, например, Pd(0) катализаторами, подобными тетракис-(трифенилфосфин)палладию(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, трис-(дибензилиденацетон)-дипалладию(0) $[Pd_2(dba)_3]$, или Pd(II) катализаторами, подобными дихлор-бис-(трифенилфосфин)-палладию(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, ацетату палладия(II) и трифенилфосфину или дихлоридом $[1,1'$ -бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия.

Реакцию предпочтительно проводят в смеси растворителя, подобного 1,2-диметоксиэтану, диоксану, ДМФА, DME, ТГФ или изопропанолу, с водой и в присутствии основания, подобного карбонату калия, бикарбонату натрия или фосфату калия.

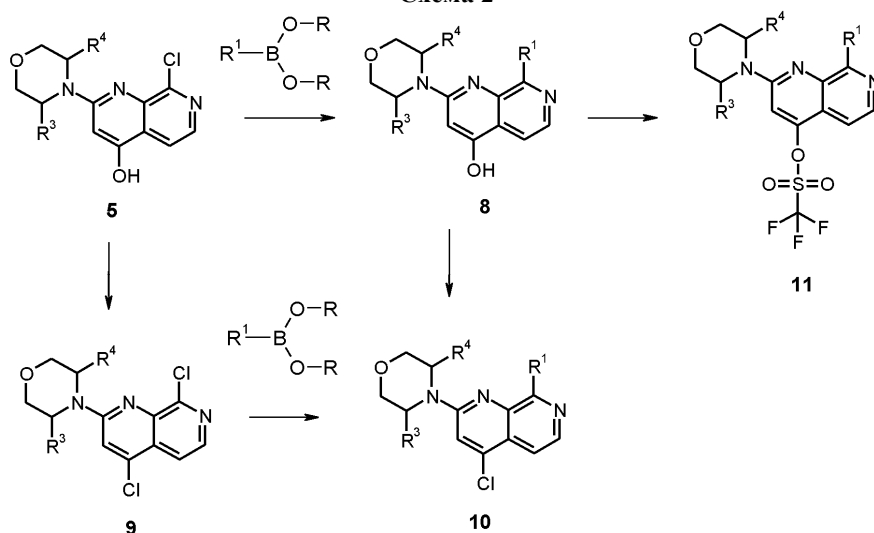
(Для обзора см. D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 и приведенные там ссылки).

Реакцию выполняют при температурах, охватывающих диапазон от комнатной температуры (т.е. прибл. 20°C) до температуры кипения соответствующего растворителя. Далее, реакцию можно выполнить при температурах выше температуры кипения, используя трубки высокого давления и микроволновую печь. Реакцию предпочтительно завершают по истечении времени реакции от 1 до 36 ч.

Стадии последовательности синтеза, приводящей к нафтиридинам формулы 8, также можно менять местами, используя подобные условия реакций для каждой стадии, как описано выше. Например:

3→6→7→8.

Схема 2



Путь получения соединений общей формулы 10 и 11, где R^1 , R^3 и R^4 имеют значения, приведенные для общей формулы (I) выше, и R представляет собой алкил. Кроме того, заместители R^1 могут нести защитную группу, и взаимопревращение любого из заместителей R^1 можно выполнить до и/или после примерных превращений. Данные модификации могут быть такими, как введение защитных групп или отщепление защитных групп. Подходящие защитные группы и методы их введения и отщепления хорошо известны специалистам в данной области техники (см., например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е изд., Wiley 1999). Характерные примеры описаны в последующих параграфах.

Стадия 8→10 (схема 2).

Превращение гидроксид в хлор-заместитель.

На следующей стадии гидроксинафтиридин формулы 8 превращают в соответствующий хлорнафтиридин 10. Эту реакцию типично выполняют с использованием POCl_3 без какого-либо дополнительного растворителя. Реакцию типично проводят при повышенных температурах.

Стадии последовательности синтеза, приводящей к нафтиридинам формулы 10, также можно менять местами, используя подобные условия реакций для каждой стадии, как описано выше. Например:

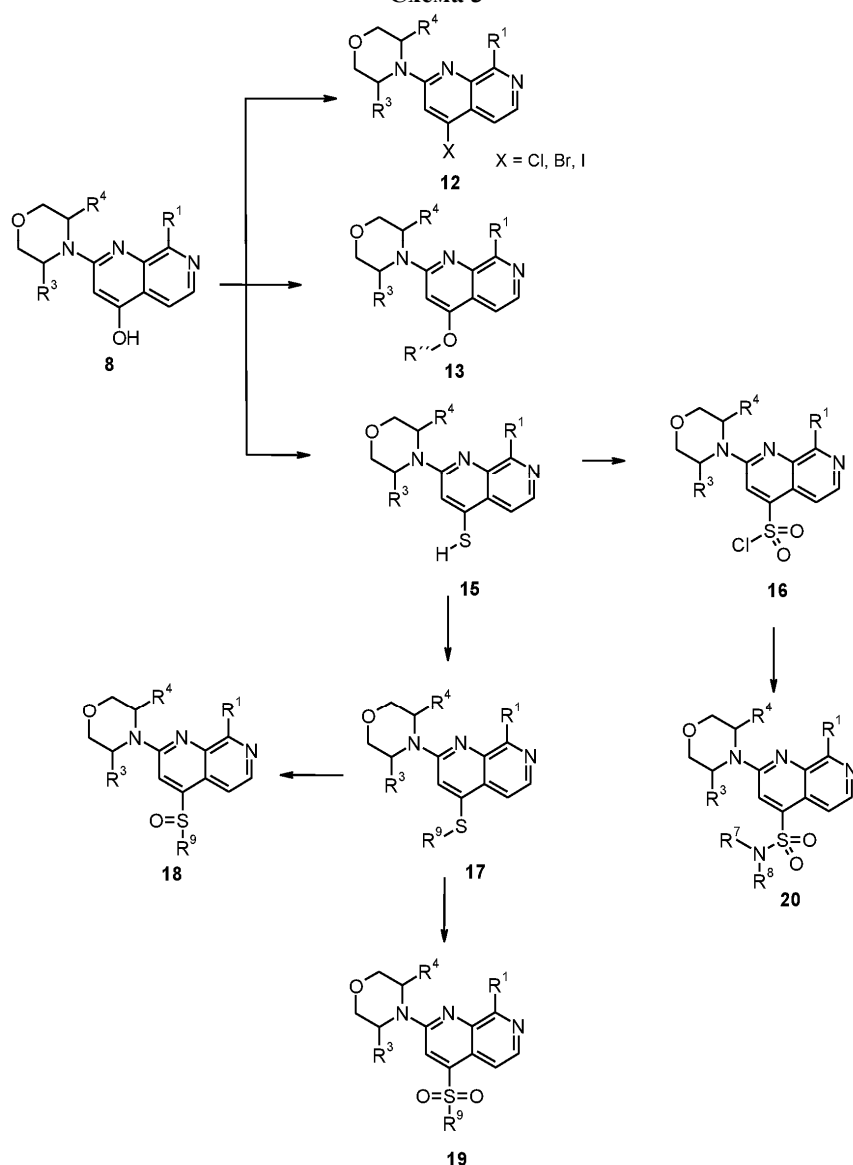
5→9→10.

Стадия 8→11 (схема 2).

Образование трифлатов.

Гидроксинафтиридин общей формулы 8 можно превратить в соответствующий трифлат формулы 11. Типично гидроксинафтиридин 8 подвергают реакции с трифлатирующим реагентом, таким как, например, N-фенил-бис-(трифторметансульфонимид), с основанием или без него, в органическом растворителе, таком как, например, дихлорметан.

Схема 3



Путь получения соединений общих формул 12, 13, 18, 19 и 20, где R^1 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, приведенные для общей формулы (I) выше, и R'' представляет собой C_1 - C_6 -алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил. Кроме того, заместители R^1 могут нести защитную группу, и взаимопревращение любого из заместителей R^1 можно выполнить до и/или после примерных превращений. Данные модификации могут быть такими, как введение защитных групп или отщепление защитных групп. Подходящие защитные группы и методы их введения и отщепления хорошо известны специалисту в данной области техники (см., например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е изд., Wiley 1999). Характерные примеры описаны в последующих параграфах.

Стадия 8→12 (схема 3).

Превращение гидрокси в галоген (F, Br, Cl, I).

Превращение гидроксинафтиридина 8 в галогенное соединение формулы 12 можно выполнить (для галогена = Cl), например используя хлорирующие реагенты, такие как трихлорфосфат, с органическим растворителем или без него. Типично реакции выполняют при повышенных температурах. Для галогена = Br можно использовать реагенты, такие как трибромид фосфора или окситрибромид фосфора. Для галогена = F см., например, J. of Org. Chem., 2013, 78, 4184-4189. Для галогена = I см., например, Journal of Organic Chemistry, 2009, 74, 5111-5114 и ссылки в нем.

Стадия 8→13 (схема 3).

Превращение гидрокси в простые эфиры.

Гидроксинафтиридины формулы 8 можно превратить в соответствующий простой эфир общей формулы 13, в которой R'' означает C_1 - C_6 -алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил. Реакцию выполняют с использованием галогенидов (предпочтительно Cl, Br или I), тозилатов, мезилатов или трифлатов. Эту реакцию выполняют в растворителе, таком как, например, ацетонитрил, ДМФА или 1:1 смесь метанола и воды. Реакцию выполняют в присутствии основания, такого как, например, $CsCO_3$ или K_2CO_3 .

Реакцию выполняют при температурах, охватывающих диапазон от комнатной температуры до температуры кипения соответствующего растворителя. Более того, реакцию можно выполнить при температурах выше температуры кипения под давлением. Реакцию предпочтительно завершают по истечении 1-16 ч.

Альтернативно, простой эфир общей формулы 13 можно синтезировать с помощью реакции Мицунобу из спирта в присутствии фосфина (такого как, например, трифенилфосфин) и азодикарбоксилата (например, диизопропил азодикарбоксилата) в растворителе, таком как, например, ТГФ.

Стадия 8→15 (схема 3).

Превращение гидроксидов в тиол.

Для превращения гидроксинафтиридинов формулы 8 в тиолы формулы 15 можно использовать, например, реагент Лавессона или пентасульфид дифосфора в органическом растворителе. Типично эти реакции выполняют при повышенных температурах.

Стадия 15→20 (схема 3).

Превращение тиола в сульфонамид.

Тиолы общей формулы 15 можно превратить в соответствующие сульфонамиды 20 через промежуточные сульфонилхлориды формулы 16 по аналогии с литературными методиками. Например см. European J. of Medicinal Chemistry, 2013, 60, 42-50 и ссылки в нем.

Стадия 15→17 (схема 3).

Превращение тиола в тиоэфир.

Тиолы формулы 15 можно алкилировать до соответствующих тиоэфиров 17. Реакцию выполняют, используя алкилгалогениды (предпочтительно Cl, Br или I), тозилаты, мезилаты или трифлаты. Эту реакцию выполняют в растворителе, таком как, например, ацетонитрил, ДМФА или 1:1 смесь метанола и воды. Реакцию выполняют в присутствии основания, такого как, например, CsCO₃ или K₂CO₃. Реакцию выполняют при температурах, охватывающих диапазон от комнатной температуры до температуры кипения соответствующего растворителя. Более того, реакцию можно выполнить при температурах выше температуры кипения под давлением. Реакцию предпочтительно завершают по истечении 1-16 ч.

Стадия 17→18 (схема 3).

Превращение тиоэфира в сульфоксид.

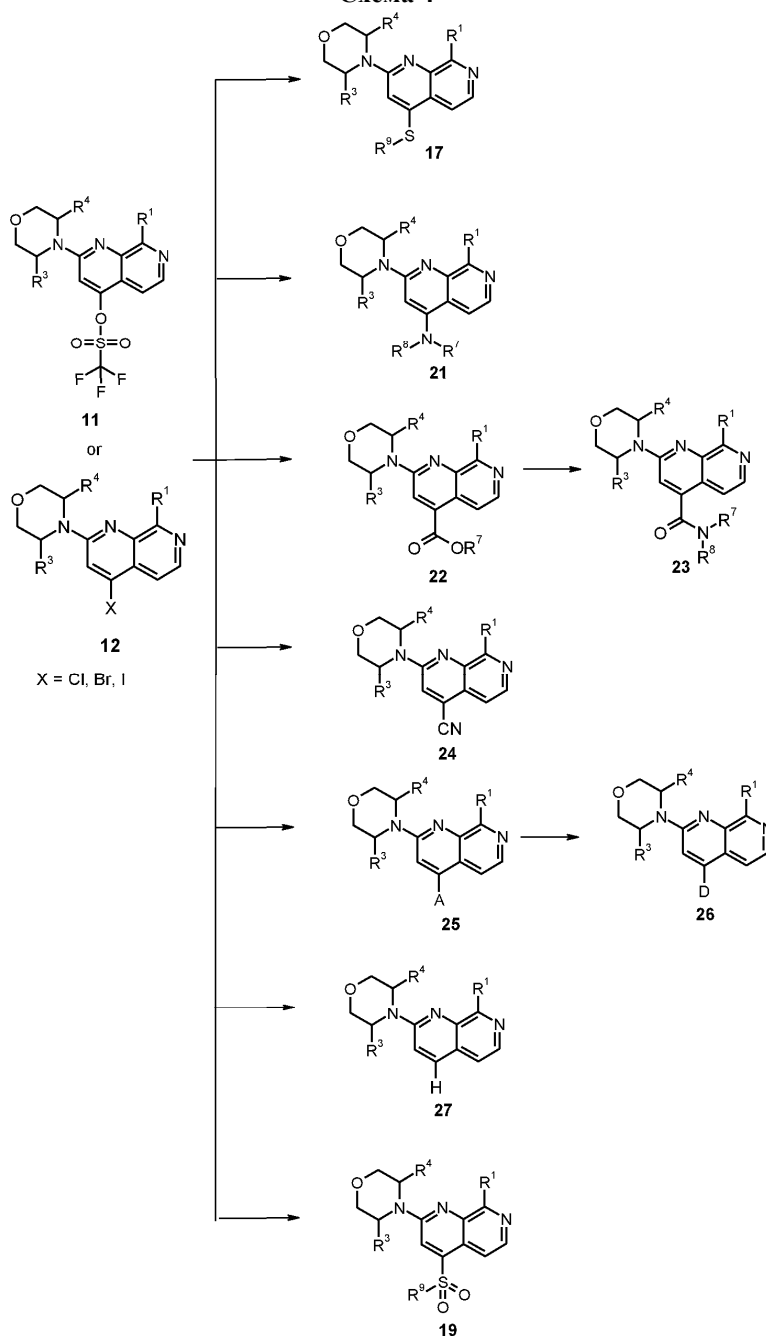
Тиоэфиры формулы 17 можно окислить до соответствующих сульфоксидов 18. Типично используют окисляющий реагент в органическом растворителе (например, 3-хлорбензолкарбодипероксидную кислоту в дихлорметане).

Стадия 17→19 (схема 3).

Превращение тиоэфира в сульфон.

Тиоэфиры общей формулы 17 можно окислить до соответствующих сульфоксидов 19. Типично используют окисляющий реагент в органическом растворителе (например, 3-хлор-бензолкарбодипероксидную кислоту в дихлорметане).

Схема 4



Путь получения соединений общей формулы 17, 19, 21, 23, 24, 26 и 27, где R^1 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 и R^9 имеют значение, приведенное для общей формулы (I) выше. Группа А представляет собой C_2 - C_6 -алкенил, C_5 - C_6 -циклоалкенил или 4-10-членный гетероциклоалкенил, и группа D представляет собой C_2 - C_6 -алкил, C_5 - C_6 -циклоалкил или 4-10-членный гетероциклоалкил. Кроме того, заместители R^1 могут нести защитную группу, и взаимопревращение любого из заместителей R^1 можно выполнить до и/или после примерных превращений. Данные модификации могут быть такими, как введение защитных групп или отщепление защитных групп. Подходящие защитные группы и методы их введения и отщепления хорошо известны специалисту в данной области техники (см., например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е изд., Wiley 1999). Характерные примеры описаны в последующих параграфах.

Стадия 12→17 (схема 4).

Превращение в тиозфир.

Галогенные соединения общей формулы 12 можно превратить в соответствующие тиозфире общей формулы 17 путем нуклеофильного замещения и использованием тиолов. Типично используют основание, такое как, например, KOtBu, NaH, карбонат цезия, карбонат калия, в органическом растворителе, таком как, например, трет-бутиол, ДМСО или ДМФА. Типично реакцию выполняют при повышенной температуре. См., например, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 3466-3479 и ссылки в нем.

Стадия 11 или 12→21 (схема 4).

Реакция кросс-сочетания C-N или нуклеофильное замещение.

Галогенные соединения общей формулы 12 или трифлаты общей формулы 11 можно превратить в соответствующие амины 21 по реакции кросс-сочетания C-N. Типично используют металлический катализатор, лиганд и основание в органическом растворителе. В качестве недавнего обзора см., например, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, 9283 или "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (набор 2 томов)", 2004, Armin de Meijere (редактор), Francois Diederich (редактор) и литературные ссылки в нем.

Альтернативно, галогенное соединение общей формулы 12 можно превратить в соответствующие амины 21 по реакции нуклеофильного замещения. Типично используют нуклеофильные амины в комбинации с основанием (например, триэтиламин, основания Хюнига, карбонат калия) в органическом растворителе (например, *i*PrOH, ДХМ, ДМСО, ДМФА). См., например, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2011, 27, 5502-5505 и ссылки в нем.

Стадия 11 или 12→22 (схема 4).

Гидрокарбонилирование.

Галогенные соединения общей формулы 12 или трифлаты общей формулы 11 можно превратить в соответствующие сложные эфиры 22 по катализируемой металлом реакции карбонилирования. Типично используют монооксид углерода и палладиевый катализатор с лигандом (например, ацетат палладия/1,3-бис-(дифенилфосфино)пропан; хлорид бис-трифенилфосфинпалладия(II)/трифенилфосфин) или без него и спирт в качестве нуклеофила (например, метанол, этанол) в органическом растворителе (например, ДМФА, метанол, этанол). См., например, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 1649-1667 или *Synthesis*, 2001, 7, 1098-1109 и ссылки в нем.

Стадия 22→23 (схема 4).

Образование амидов.

Сложные эфиры общей формулы 22 можно превратить в соответствующие амиды общей формулы 23. Типично амин подвергают реакции в комбинации с основанием (как, например, гидроксид натрия или метанолят магния) в растворителе (как, например, метанол, изопропанол, вода). Альтернативно, сложный эфир 22 можно подвергнуть реакции с амином и *n*-бутиллитием или триметиалюминием в органическом растворителе (таком как, например, ТГФ, толуол) с образованием амидов формулы 23. См., например, *Chem. Commun.*, 2008, 1100-1102 и ссылки в нем.

Альтернативно, сложный эфир общей формулы 22 можно гидролизовать до соответствующей карбоновой кислоты (используя, например, KOH, воду, метанол в качестве условий для гидролиза сложного эфира) и подвергнуть дальнейшей реакции с получением соответствующих амидов 23 в условиях классической реакции амидного сочетания. Для обзора, касательно условий реакции амидного сочетания с использованием свободной карбоновой кислоты и амина в комбинации с активирующим реагентом, см., например, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 606-631 и ссылки в нем.

Стадия 11 или 12→24 (схема 4).

Образование нитрилов.

Галогенные соединения общей формулы 12 или трифлаты общей формулы 11 можно превратить в соответствующие нитрилы 24. Типично используют палладиевый катализатор и лиганд (такие как, например, 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен/трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0)), и цианид цинка(II) в растворителе (таком как, например, *N,N*-диметилацетамид/вода). См., например, *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 3303 -3305 и ссылки в нем.

Стадия 11 или 12→25 (схема 4).

Реакция кросс-сочетания C-C.

Галогенные соединения общей формулы 12 или трифлаты общей формулы 11 можно подвергнуть реакции с производным бороновой кислоты A-B(OR)₂ с получением соединения формулы 25. Группа A представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₃-C₆-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкенил, фенил, гетероарил. Производное бороновой кислоты может представлять собой бороновую кислоту (R=H) или сложный эфир бороновой кислоты, например ее сложный изопропиловый эфир (R=-CH(CH₃)₂), предпочтительно сложный эфир, полученный из пинакола, в котором промежуточная бороновая кислота образует 2-арил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (R-R=-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-). Группа A производных бороновой кислоты может быть замаскирована любой подходящей защитной группой (см. Green, Wuts, "Protective groups in organic synthesis", 1999, John Wiley & Sons). Соответствующую защитную группу можно удалять на любой подходящей стадии синтеза.

Реакцию сочетания катализируют палладиевым катализатором, например Pd(0) катализаторами, подобными тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) [Pd(PPh₃)₄], трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) [Pd₂(dba)₃], или Pd(II) катализаторами, подобными дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], ацетату палладия(II) и трифенилфосфину или дихлоридом [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]палладия.

Реакцию предпочтительно проводят в смеси растворителя, подобного 1,2-диметоксиэтану, диоксану, ДМФА, DME, ТГФ или изопропанолу, с водой и в присутствии основания, подобного карбонату ка-

лия, бикарбонату натрия или фосфату калия.

(Для обзора см.: D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 и приведенные там ссылки).

Реакцию выполняют при температурах, охватывающих диапазон от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Далее, реакцию можно выполнить при температурах выше температуры кипения под давлением. Реакцию предпочтительно завершают по истечении 1-36 ч.

Стадия 25→26 (схема 4).

Гидрирование двойной связи.

Ненасыщенные производные формулы 25 (где группа А представляет собой C₂-C₆-алкенил, C₅-C₆-циклоалкенил, 4-10-членный гетероциклоалкенил) можно гидрировать до соответствующих насыщенных производных общей формулы 26 (где группа D представляет собой C₂-C₆-алкил, C₅-C₆-циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил). Типично используют водород (при атмосферном или повышенном давлении) в комбинации с гетерогенным или гомогенным катализатором, таким как, например, палладий на угле, в органическом растворителе, таком как этилацетат, метанол или уксусная кислота.

Стадия 12→27 (схема 4).

Реакция дегалогенирования.

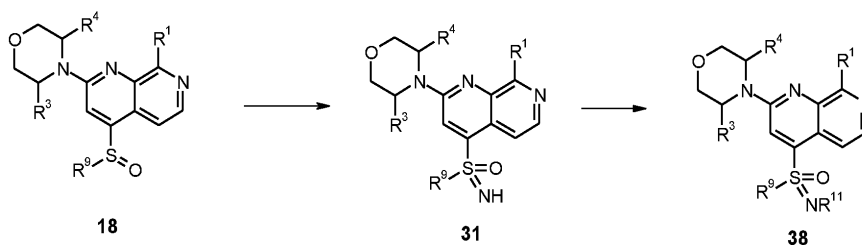
Галогениды общей формулы 12 можно дегалогенировать, например, по реакции гидрирования с получением нафтиридинов общей формулы 27. Типично используют водород (при атмосферном или повышенном давлении), основание, такое как, например, триэтиламин, и гетерогенный металлический катализатор, такой как, например, палладий на активированном угле, в органическом растворителе, таком как, например, этанол, этилацетат, уксусная кислота.

Стадия 11 или 12→19 (схема 4).

Реакция сульфонилирования.

Галогенид общей формулы 12 или трифлат общей формулы 11 можно превратить в соответствующий сульфон общей формулы 19 по реакции с натриевой солью алкилсульфиновой кислоты или натриевой солью арилсульфиновой кислоты с основанием, таким как, например, 4-(N,N-диметиламино)пиридин или пиридин, в органическом растворителе, таком как, например, N,N-диметилформамид. Типично реакцию выполняют при повышенной температуре. Реакция также может быть опосредована медью (см., например, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, т. 39, 735-744).

Схема 5



Путь получения соединений общей формулы 38, где R¹, R³, R⁴, R⁹ и R¹¹ имеют значение, приведенное для общей формулы (I) выше. Кроме того, заместители R¹ могут нести защитную группу, и взаимопревращение любого из заместителей R¹ можно выполнить до и/или после примерных превращений. Данные модификации могут быть такими, как введение защитных групп или отщепление защитных групп. Подходящие защитные группы и методы их введения и отщепления хорошо известны специалистам в данной области техники (см., например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е изд., Wiley 1999). Характерные примеры описаны в последующих параграфах.

Стадия 18→31 (схема 5).

Образование сульфоксиминов.

Сульфоксид 18 превращают в соответствующий сульфоксимин 31 по двухстадийной методике. Типично, сульфоксид 18 превращают в защищенное сульфоксиминное промежуточное соединение, используя описанную методику (*Org. Lett.*, 2004, 6, 1305-1307 и ссылки в нем). Снятие защиты с получением сульфоксиминов 31 выполняют, используя основание, такое как, например, K₂CO₃ в метаноле. Дополнительная возможность для превращения сульфоксида 18 в незащищенный сульфоксимин 31 заключается в использовании азотистоводородной кислоты, полученной *in situ* (например, *ChemMedChem*, 2013, 5, 1021), или использовании O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (MSH) (например, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 1239).

Стадия 31→38 (схема 5).

Функционализация сульфоксиминного азота.

Функционализацию азота сульфоксиминов общей формулы 31 можно выполнить, используя ранее описанные методы: N-незащищенные сульфоксимины формулы 31 можно подвергнуть реакции с получением N-функционализованных производных формулы 38. Существует несколько способов получения

N-функционализированных сульфоксиминов путем функционализации азота сульфоксиминной группы:

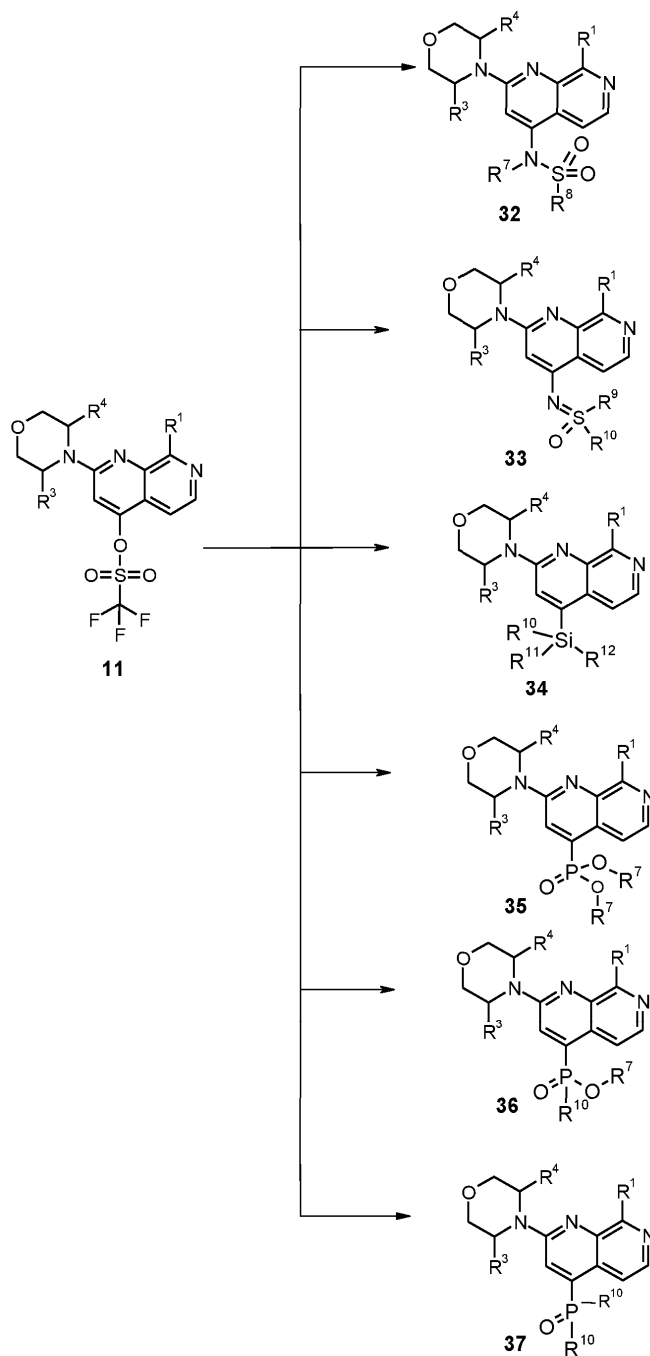
алкилирование: см., например, а) U. Lucking et al., US 2007/0232632; б) C.R. Johnson, J. Org. Chem. 1993, 58, 1922; в) C. Bolm et al., Synthesis 2009, 10, 1601;

реакция с изоцианатами: см., например, а) V.J. Bauer et al., J. Org. Chem. 1966, 31, 3440; б) C.R. Johnson et al., J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; в) S. Allenmark et al., Acta Chem. Scand. Ser. B 1983, 325; д) U. Lucking et al., US2007/0191393;

реакция с хлорформатами: см., например, а) P.B. Kirby et al., DE2129678; б) D.J. Cram et al., J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2183; в) P. Stoss et al., Chem. Ber. 1978, 111, 1453; д) U. Lucking et al., WO 2005/37800;

реакция с бромцианом: см., например, а) D.T. Sauer et al., Inorganic Chemistry 1972, 11, 238; б) C. Bolm et al., Org. Lett. 2007, 9, 2951; в) U. Lucking et al., WO 2011/29537.

Схема 6



Путь получения соединений общих формул 32, 33, 34, 35, 36 и 37, где R^1 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} имеют значение, приведенное для общей формулы (I) выше. Кроме того, заместители R^1 могут нести защитную группу, и взаимопревращение любого из заместителей R^1 можно выполнить до и/или после примерных превращений. Данные модификации могут быть такими, как введение защитных групп или отщепление защитных групп. Подходящие защитные группы и методы их введения и отщепления хоро-

шо известны специалисту в данной области техники (см., например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е изд., Wiley 1999). Характерные примеры описаны в последующих параграфах.

Стадия 11→32 (схема 6).

Трифлат общей формулы 11 можно превратить в соответствующий сульфонамид 32 при катализе палладием по аналогии с литературными методиками. Например, см. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 737, 16720-16734 и ссылки в нем.

Стадия 11→33 (схема 6).

Трифлат общей формулы 11 можно превратить в соответствующие сульфоксимины 33 при катализе палладием по аналогии с литературными методиками. Например, см. US2001/144345.

Стадия 11→34 (схема 6).

Трифлат общей формулы 11 можно превратить в соответствующее силилированное соединение 34 при катализе палладием по аналогии с литературными методиками. Например, см. *Org. Lett.* 2007, 9, 3785-3788 и ссылки в нем.

Стадия 11→35 (схема 6).

Трифлат общей формулы 11 можно превратить в фосфонат 35 при катализе палладием по аналогии с литературными методиками. Например, см. US2008/9465.

Стадия 11→36 (схема 6).

Трифлат общей формулы 11 можно превратить в фосфинат 36 при катализе палладием по аналогии с литературными методиками. Например, см. *Adv. Synth. Cat.*, 2013, 355, 1361-1373 и ссылки в нем.

Стадия 11→37 (схема 6).

Трифлат общей формулы 11 можно превратить в фосфиноксид 37 при катализе палладием по аналогии с литературными методиками. Например, см. US2007/4648.

Экспериментальный раздел

Сокращения, используемые в данном параграфе и в разделе "Примеры".

Woc - трет-бутилоксикарбонил;

BuLi - бутиллитий;

конц. - концентрированный;

DCE - дихлорэтан;

ДХМ - дихлорметан;

DMAP - N,N-диметиламинопиридин;

DME - диметоксиэтан;

ДМФА - диметилформамид;

ДМСО - диметилсульфоксид;

ЭА - этилацетат;

EtOAc - этилацетат;

EtOH - этанол;

ВЭЖХ - ЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография;

ч - час;

LiHMDS - бис-(триметилсилил)амид лития;

KHMDS - бис-(триметилсилил)амид калия;

KOtBu - трет-бутилат калия;

мин - минута;

ЖХМС, ЖХ-МС, ЖХ/МС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия;

LDA - диизопропиламид лития;

МС - масс-спектрометрия;

ЯМР - ядерный магнитный резонанс;

NMO - N-метилморфолин-N-оксид;

NaHMDS - бис-(триметилсилил)амид натрия;

ПЭ - петролейный эфир;

Pd(dppf)Cl₂ - дихлорид [1,1'-бис-дифенилфосфиноферроцен]палладия(II);

Rac - рацемат;

R_f - коэффициент удерживания;

R_t - время удерживания;

насыщ. - насыщенный;

к.т., КТ - комнатная температура;

ТФУ - трифторуксусная кислота;

ТГФ - тетрагидрофуран;

ТСХ - тонкослойная хроматография.

Химические названия генерировали с использованием ACD/Name Batch версии 12.01 или Autonom 2000.

Все реагенты, для которых синтез не описан в экспериментальном разделе, являются либо коммерчески доступными, либо синтезированы, как описано в литературных ссылках.

Аналитические методы ЖХ-МС.

Метод 1.

колонка:	Ascentis Express C18, 2.7 мкм, 3 см x 2.1 мм
температура колонки:	30 °C
инжектируемый объем:	1 мкл
детектирование:	МР-ЭР + ХИАД + ДМД (254 нм)
потенциал фрагмент.:	50 В
диапазон массовых чисел:	80-800 m/z
подвижная фаза А:	вода / 0.1% муравьиной кислоты
подвижная фаза В:	метанол / 0.1% муравьиной кислоты
время задержки системы:	0.2 мин.
градиент:	

время в мин.	%А	%В	скорость потока в мл/мин.
1.0	95	5	0.8
4.0	0	100	0.8
5.0	0	100	0.8
6.0	95	5	0.8
6.5	95	5	0.8

Метод 2.

Тип МС-прибора: Micromass Quattro Micro.

Тип ВЭЖХ-прибора: Agilent 1100 Series; УФ ДМД.

Колонка: Chromolith Flash RP-18E 25-2 мм.

Подвижная фаза А: 0.0375% ТФУ в воде, подвижная фаза В: 0.01875% ТФУ в ацетонитриле.

Градиент: 0.0 мин 100% А→1.0 мин 95% А→3.0 мин 95% А→3.5 мин 5% А→3.51 мин 5% А→4.0 мин 95% А.

Скорость потока: 0.8 мл/мин.

Температура колонки: 50°C.

УФ-детектирование: 220 и 254 нм.

Метод 3.

Система: МС (LBA639):

Система подготовки бинарных растворителей.

Система пробоподготовки.

Организатор.

Система подготовки колонки.

ФДМ.

ИДСР.

Инжектируемый объем: 1 мкл.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм.

Элюент А1: H₂O + 0,1 об.% HCOOH (99%).

А2: H₂O + 0,2 об.% NH₃ (32%).

В1: Ацетонитрил.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Температура: 60°C.

Градиент элюента А1 + В1: 0-1.6 мин. 1-99% В1; 1.6-2.0 мин. 99% В1.

Метод 4.

МС-прибор: Waters ZQ.

ВЭЖХ-прибор: Waters UPLC Acquity.

Колонка: Acquity BEH C18 (Waters), 50 мм×2.1 мм, 1.7 мкм.

Элюент А: вода +0,1 об.% муравьиной кислоты.

Элюент В: ацетонитрил (Lichrosolv Merck).

Градиент: 0.0 мин 99% А - 1.6 мин 1% А - 1.8 мин 1% А - 1.81 мин 99% А - 2.0 мин 99% А.

Температура: 60°C.

Поток: 0.8 мл/мин.

УФ-детектирование ФДМ 210-400 нм + фиксированная длина волны 254 нм.

МС ЭРИ (+), область сканирования 170-800 m/z.

Препаративная ВЭЖХ.

Автоматический очиститель: кислые условия.

Система:	Система автоочистки Waters: насос 2545, устройство пробоподготовки 2767, CFO, ДМД 2996, ИДСР 2424, ОКД
Колонка:	XBrigde C18 5 мкм 100 x 30 мм
Растворитель:	A = H ₂ O + 0.1% об. HCOOH (99%)
	B = MeCN
Градиент:	0.00 – 0.50 мин. 5% B, 25 мл/мин. 0.51 – 5.50 мин. 10-100% B, 70 мл/мин. 5.51 – 6.50 мин. 100% B, 70 мл/мин.
Температура:	КТ
Раствор:	макс. 250 мг / макс. 2.5 мл ДМСО или ДМФА
Инжекция:	1 x 2.5 мл
Детектирование:	ДМД диапазон сканирования 210–400 нм
	МС ЭРИ+, ЭРИ-, диапазон сканирования 160-1000 m/z

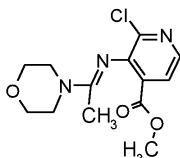
Автоматический очиститель: основные условия.

Система:	Система автоочистки Waters: насос 2545, устройство пробоподготовки 2767, CFO, ДМД 2996, ИДСР 2424, ОКД
Колонка:	XBrigde C18 5 мкм 100 x 30 мм
Растворитель:	A = H ₂ O + 0.2% об. NH ₃ (32%)
	B = MeCN
Градиент:	0.00 – 0.50 мин. 5% B, 25 мл/мин. 0.51 – 5.50 мин. 10-100% B, 70 мл/мин. 5.51 – 6.50 мин. 100% B, 70 мл/мин.
Температура:	КТ
Раствор:	макс. 250 мг / макс. 2.5 мл ДМСО или ДМФА
Инжекция:	1 x 2.5 мл
Детектирование:	ДМД диапазон сканирования 210–400 нм
	МС ЭРИ+, ЭРИ-, диапазон сканирования 160-1000 m/z

Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1.

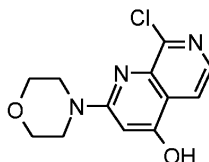
Стадия а). Метил-2-хлор-3-[1-морфолин-4-илэт-(Е)-илиденамино]изоникотинат



Под аргоном и при температуре 0°C 2.44 мл (25.40 ммоль) оксихлорида фосфора добавляли к раствору 2.17 мл (18.8 ммоль) N-ацетилморфолина в 12 мл абсолютного дихлорэтана. Желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 1.75 г (9.39 ммоль) метил 3-амино-2-хлоризоникотината. Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Дихлорэтан отгоняли. Без выделения продукта реакции остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Puriflash, силикагель 60 (80 г, 30 мкм); этилацетат/метанол 1:1, (300 мл)]. Таким путем метил 2-хлор-3-[1-морфолин-4-илэт-(Е)-илиденамино]изоникотинат получали с выходом 2.5 г (89% от теории) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.79-1.84 (2H), 2.14 (3H), 3.66-67 (4H), 3.88-3.91 (4H), 3.93 (3H), 7.77 (1H), 8.56 (2H).

Стадия б). 8-Хлор-2-(морфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ол

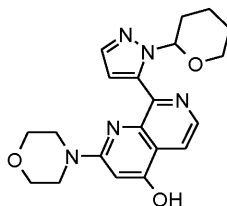


Под аргонем и при 0°C 20.1 мл (20.1 ммоль) бис-(триметилсилил)амида лития по каплям добавляли к раствору 2.0 г (6.7 ммоль) метил 2-хлор-3-[1-морфолин-4-илэт-(Е)-илиденамино]изоникотината в 20 мл сухого N,N-диметилформамида. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Для выделения продукта реакции добавляли 2 мл воды и смесь концентрировали. Остаток хроматографировали [Puriflash, силикагель 60 (80 г, 30 мкм), этилацетат/метанол 1:1 (500 мл)]. Выделяли 1.16 г (65% от теории) 8-хлор-2-морфолин-4-ил-[1,7]нафтиридин-4-ола в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 3.63-3.65 (4H), 3.72-3.74 (4H), 6.62 (1H), 7.73 (1H), 7.98 (1H), 11.62 (1H).

Промежуточное соединение 2.

2-(Морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ол

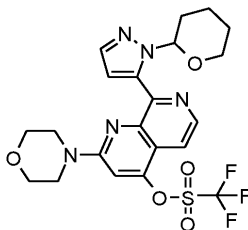


Под аргонем 244 мг (0.30 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1) и 650 мг (2.00 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 556 мг (2.00 ммоль) 1-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола и 266 мг (1.00 ммоль) 8-хлор-2-морфолин-4-ил-[1,7]нафтиридин-4-ола в 4.0 мл абсолютного 1,4-диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Коричневый реакционный раствор очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель 60 (30 г); этилацетат (200 мл)]. Таким путем выделяли 206 мг (54% от теории) 2-морфолин-4-ил-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ола в виде желтого масла.

ЖХМС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 382.3, R_t = 3.0 мин.

Промежуточное соединение 3.

2-(Морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил-трифторметансульфонат

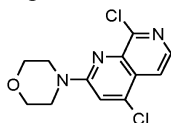


Под аргонем 25 мкл (0.15 ммоль) диизопропилэтиламина добавляли к раствору 28 мг (0.07 ммоль) 2-морфолин-4-ил-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ола и 39 мг (0.11 ммоль) N-фенил-бис-(трифторметансульфонимида) в 3.0 мл абсолютного дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Коричневый реакционный раствор очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Выделяли 34 мг (88% от теории) 2-морфолин-4-ил-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.48-1.52 (1H), 1.63-1.71 (2H), 2.04-2.10 (2H), 2.48-2.54 (1H), 3.62-3.75 (4H), 3.80-3.83 (4H), 3.92 (1H), 6.04-6.06 (1H), 6.96 (1H), 7.10 (1H), 7.26 (1H), 7.61 (1H), 7.69 (1H), 8.53 (1H).

Промежуточное соединение 4.

4,8-Дихлор-2-(морфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин



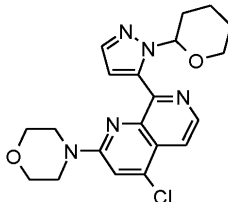
3 г (11.3 ммоль) 8-хлор-2-(морфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ола суспендировали в 10 мл (107 ммоль) оксихлорида фосфора, и смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Был образован прозрачный коричневый раствор. Для выделения продукта реакции pH смеси при охлаждении льдом осто-

рожно довели до 8, используя 5н. раствор гидроксида натрия. Эту водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 50 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Полученное в результате коричневое твердое вещество растирали с 10 мл метанола, отфильтровывали и затем сушили. Это давало 2.48 г (77% от теории) 4,8-дихлор-2-(морфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридина в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 284.2$, $R_t = 3.53$ мин.

Промежуточное соединение 5.

4-Хлор-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин

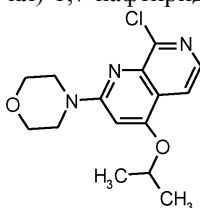


Под аргонем 813 мг (0.7 ммоль) тетракис-(трифенилфосфин)палладия(0) и 2.92 г (21.1 ммоль) карбоната калия добавляли к суспензии 2 г (7.04 ммоль) 4,8-дихлор-2-(морфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридина и 2.94 г (10.56 ммоль) 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола в 30 мл диметоксизтана и 3 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Для выделения продукта реакции к смеси добавляли 20 мл раствора бикарбоната натрия. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и промывали 5 мл воды. Это давало 2 г (71% от теории) 4-хлор-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 400.3$, $R_t = 3.62$ мин.

Промежуточное соединение 6.

8-Хлор-4-изопропокси-2-(морфолин-4-ил)-1,7-нафтиридин

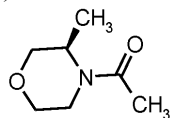


Суспензию 8-хлор-2-(морфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ола (2.66 г, 10 ммоль), 2-йодпропана (2 мл, 20 ммоль) и карбоната калия (1.66 г, 12 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) перемешивали в течение 8 ч при 85°C. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (30 мл) и дихлорметане (50 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и растворитель отогнали при пониженном давлении. Остаток кристаллизировали из метанола (10 мл) и сушили. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 2 г в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.38 (6H), 3.67-3.82 (8H), 4.99-5.12 (1H), 6.83 (1H), 7.68 (1H), 7.99 (1H).

Промежуточное соединение 7.

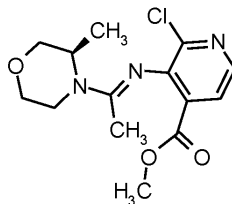
Стадия а. 1-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)этанон



12.8 г (127 ммоль) (R)-3-метилморфолина и 52.7 г (381 ммоль) карбоната калия суспендировали в 300 мл дихлорметана, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, добавляли 19.9 г (254 ммоль) ацетилхлорида и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Превращение контролировали с помощью ЯМР. Для выделения продукта реакции выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали с отсасыванием и промывали 200 мл дихлорметана. Маточную жидкость концентрировали досуха. Выделяли 17.19 г (95% от теории) 1-[(R)-3-метилморфолин-4-ил]этанона в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.23-1.35 (3H), 2.04-2.08 (3H), 2.98 (1/2H), 3.40-3.49 (2H), 3.53-3.60 (1H), 3.66-3.69 (1H), 3.79 (1/2H), 3.87 (1H), 4.24 (1/2H), 4.56 (1/2H).

Стадия b). Метил 2-хлор-3-[1-((R)-3-метилморфолин-4-ил)эт-(E)-илиденамино]изоникотинат

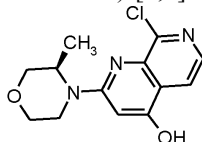


Под аргоном и при температуре 0°C, 17.1 мл (188 ммоль) оксихлорида фосфора добавляли к раствору 9.00 г (62.8 ммоль) 1-[(R)-3-метилморфолин-4-ил]этанола в 78 мл абсолютного 1,2-дихлорэтана. Желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 11.7 г (62.8 ммоль) метил 3-амино-2-хлоризоникотината. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, при комнатной температуре в течение ночи и на следующий день при 80°C в течение еще 5 ч. 1,2-Дихлорэтан отгоняли. Для выделения продукта реакции смесь переносили в 200 мл дихлорметана и 100 мл воды, медленно и небольшими порциями при энергичном перемешивании добавляли натрий карбонат (рН 9) и смесь экстрагировали три раза, используя в каждом случае 250 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Таким путем метил 2-хлор-3-[1-((R)-3-метилморфолин-4-ил)эт-(E)-илиденамино]изоникотинат получали с выходом 19.5 г (100% от теории) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.37 (3H), 1.78 (3H), 3.35 (1H), 3.58 (1H), 3.72-3.75 (3H), 3.83 (3H), 3.95 (1H), 4.28 (1H), 7.52 (1H), 8.01 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 0.23 мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) m/z = 312.2 [M+H]⁺.

Стадия c). 8-Хлор-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ол



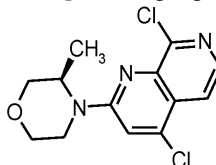
Под аргоном и при 0°C раствор 31.4 г (187 ммоль) бис-(триметилсилил)амида лития, растворенного в 250 мл сухого тетрагидрофурана, по каплям добавляли на протяжении 15 мин к раствору 19.5 г (62.8 ммоль) метил 2-хлор-3-[1-((R)-3-метилморфолин-4-ил)эт-(E)-илиденамино]изоникотината в 600 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Для выделения продукта реакции осторожно добавляли 50 мл воды и смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток переносили в 600 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали четыре раза, используя в каждом случае 200 мл смеси дихлорметан/изопропанол (4:1). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из 250 мл ацетонитрила (7.56 г). Маточную жидкость концентрировали и остаток снова перекристаллизовывали из 125 мл ацетонитрила (3.65 г). Выделяли 11.2 г (64% от теории, 1-я фракция, чистая) и 2.63 г (14% от теории, 2-я фракция, чистота приблизительно 90%, концентрированная маточная жидкость) 8-хлор-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ола в виде желто-оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.21 (3H), 3.18 (1H), 3.49 (1H), 3.65 (1H), 3.77 (1H), 3.98 (1H), 4.15 (1H), 4.41 (1H), 6.59 (1H), 7.72 (1H), 7.97 (1H), 11.59 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 3.05 мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) m/z = 280.2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 8.

4,8-Дихлор-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-1,7-нафтиридин



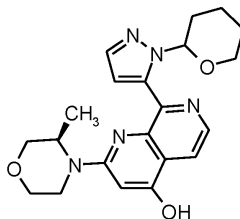
0.50 г (1.8 ммоль) 8-хлор-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-1,7-нафтиридин-4-ола суспендировали в 1.6 мл (17 ммоль) оксихлорида фосфора, и смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем помещали на ледяную баню. Реакцию осторожно гасили путем добавления по каплям NaOH (3 н.) до достижения рН 9. Водную фазу экстрагировали 3 раза CH₂Cl₂. Органический слой сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь затем перемешивали с MeOH и фильтровали. Твердое вещество сушили при пониженном давлении при 40°C. Целевое соединение получали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.25 (3H), 3.19-3.31 (1H), 3.50 (1H), 3.61-3.69 (1H), 3.74-3.81 (1H), 3.99 (1H), 4.29 (1H), 4.57-4.67 (1H), 7.77-7.81 (2H), 8.14 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 299$, $R_t = 1.24$ мин.

Промежуточное соединение 9.

2-[(R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ол

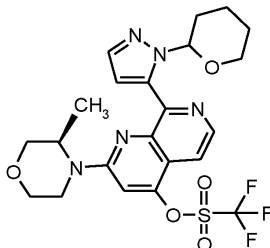


Под аргонем 146 мг (0.18 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1) и 2.33 г (7.15 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 500 мг (1.79 ммоль) 8-хлор-2-[(R)-3-метилморфолин-4-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ола и 746 мг (2.68 ммоль) 1-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола в 7.5 мл абсолютного 1,4-диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Коричневый реакционный раствор очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель 60 (30 г); этилацетат (200 мл)]. Таким путем выделяли 506 мг (72% от теории) 2-[(R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ола в виде желтого масла.

ЖХМС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 396.3$, $R_t = 3.11$ мин.

Промежуточное соединение 10.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат

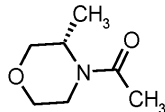


Под аргонем раствор 4.81 г (11.74 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ола, 6.43 г (18 ммоль) N-фенил-бис-(трифторметансульфонида) и 4.18 мл (24 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 100 мл абсолютного дихлорметана перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток два раза хроматографировали [силикагель 60 (400 г); дихлорметан/метанол, 98:2/этилацетат]. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 2.6 г (42% от теории) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 528.2$, $R_t = 4.00$ мин.

Промежуточное соединение 11.

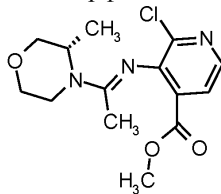
Стадия а). 1-((S)-3-Метилморфолин-4-ил)этанон



12.8 г (127 ммоль) (E)-3-метилморфолина и 52.7 г (381 ммоль) карбоната калия суспендировали в 300 мл дихлорметана, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, при охлаждении на ледяной бане добавляли 19.9 г (254 ммоль) ацетилхлорида и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 д. Карбонат калия отфильтровывали с отсасыванием и промывали. При охлаждении на ледяной бане к маточной жидкости добавляли 43 мл (248 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор промывали три раза, используя в каждом случае 200 мл воды, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Выделяли 9.39 г (69% от теории) 1-((E)-3-метилморфолин-4-ил)этанона в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.23-1.35 (3H), 2.04-2.08 (3H), 2.98 (1/2H), 3.40-3.49 (2H), 3.53-3.60 (1H), 3.66-3.69 (1H), 3.79 (1/2H), 3.87 (1H), 4.24 (1/2H), 4.56 (1/2H).

Стадия б). Метил 2-хлор-3-[1-((S)-3-метилморфолин-4-ил)эт-(E)-илиденамино]изоникотинат

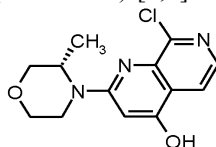


Под аргонем и при температуре 0°C 18.3 мл (197 ммоль) оксихлорида фосфора добавляли к раствору 9.39 г (65.6 ммоль) 1-((E)-3-метилморфолин-4-ил)этанона в 83 мл абсолютного 1,2-дихлорэтана. Желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 12.37 г (65.6 ммоль) метил 3-амино-2-хлоризоникотината. Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Отгоняли 1,2-дихлорэтан. Для выделения продукта реакции смесь переносили в 200 мл дихлорметана и 100 мл воды, путем медленного добавления небольшими порциями при энергичном перемешивании твердого карбоната натрия значение pH доводили до 9 и смесь затем экстрагировали три раза, используя в каждом случае 250 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении. Таким путем метил 2-хлор-3-[1-((E)-3-метилморфолин-4-ил)эт-(E)-илиденамино]изоникотинат получали с выходом 19.2 г (94% от теории) в виде коричневого масла, которое подвергали дальнейшей реакции без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.37 (3H), 1.78 (3H), 3.35 (1H), 3.58 (1H), 3.72-3.75 (3H), 3.83 (3H), 3.95 (1H), 4.28 (1H), 7.52 (1H), 8.01 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 0.23 мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) m/z = 312.2 [M+H]⁺.

Стадия с). 8-Хлор-2-((S)-3-метилморфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ол

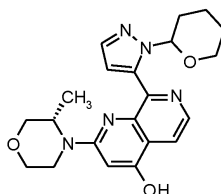


Под аргонем при 0°C раствор 30.8 г (184 ммоль) бис-(триметилсилил)амида лития, растворенного в 250 мл сухого тетрагидрофурана, по каплям добавляли на протяжении 15 мин к раствору 19.2 г (61.5 ммоль) метил 2-хлор-3-[1-(E)-3-метилморфолин-4-ил)эт-(E)-илиденамино]изоникотината в 600 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Для выделения продукта реакции осторожно добавляли 50 мл воды и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в 600 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали четыре раза, используя в каждом случае 200 мл смеси дихлорметан/изопропанол (4:1). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из 250 мл ацетонитрила (5.7 г). Маточную жидкость концентрировали и остаток снова перекристаллизовывали из 125 мл ацетонитрила (5.0 г). Выделяли 10.7 г (62% от теории, 1-я фракция, чистый) и 4.53 г (24% от теории, 2-я фракция, чистота приблизительно 90%, концентрированная маточная жидкость) 8-хлор-2-((S)-3-метилморфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ола в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.21 (3H), 3.18 (1H), 3.49 (1H), 3.65 (1H), 3.76 (1H), 3.98 (1H), 4.15 (1H), 4.40 (1H), 6.60 (1H), 7.72 (1H), 7.97 (1H), 11.6 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 3.05 мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) m/z = 280.2 [M+H]⁺.

Стадия д). 2-((S)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ол



Под аргонем 583 мг (0.75 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1) и 9.31 г (28.6 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 2.00 г (7.15 ммоль) 8-хлор-2-((E)-3-метилморфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ола и 2.98 г (10.7 ммоль) сложного пинаколового эфира 1-(тетрагидропиран-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-бороновой кислоты в 80 мл абсолютного 1,4-диоксана. Реакционную смесь три раза дегазировали и перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Поскольку в соответствии с ЖХ/МС превращение было неполным, и дальнейшее превращение не протекало (соотношение исходное вещество:продукт приблизительно 40:60), к реакционному раствору добавляли еще 2 г сложного пинаколового эфира 1-(тетрагидропиран-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-бороновой кислоты, 200 мг комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с ди-

хлорметаном (1:1) и 3 г карбоната цезия и смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч. Растворитель отгоняли и к остатку добавляли 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония.

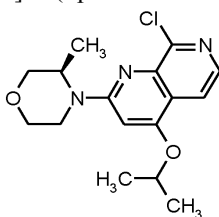
Водную фазу экстрагировали четыре раза, используя в каждом случае 100 мл смеси дихлорметан/изопропанол 4:1. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (2×80 г, 50 мкм); дихлорметан/метанол от 96:4 до 90:10]. Это давало 402 мг (13% от теории) 2-((E)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ола в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.18 (3H), 1.44-1.61 (3H), 1.91-2.00 (2H), 2.32-2.40 (1H), 3.09-3.18 (1H), 3.21-3.28 (1H), 3.45 (1H), 3.60-3.76 (3H), 3.91-4.02 (2H), 4.30 (1H), 6.09 (1H), 6.59 (1H), 6.91 (1H), 7.59 (1H), 7.77 (1H), 8.33 (1H), 11.46 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 3.08 мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) m/z = 396.2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 12.

8-Хлор-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(пропан-2-илокси)-1,7-нафтиридин

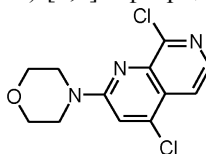


2.96 г (21.5 ммоль) карбоната калия добавляли к раствору 5 г (18 ммоль) 8-хлор-2-(морфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ола и 3.57 мл (36 ммоль) 2-йодпропана в 50 мл сухого ацетонитрила. Суспензию перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Наблюдение за ходом реакции осуществляли с помощью ЖХМС. К смеси добавляли 100 мл воды. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 50 мл этилацетата. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (80 г, 30 мкм); этилацетат (500 мл)]. 4 г (70% от теории) 8-хлор-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(пропан-2-илокси)-1,7-нафтиридина получали в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 322.2, R_t = 3.79 мин.

Промежуточное соединение 13.

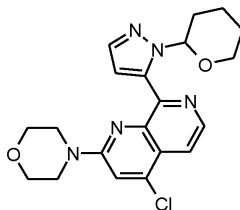
Стадия а). 4,8-Дихлор-2-(морфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин



3 г (11.3 ммоль) 8-хлор-2-(морфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ола суспендировали в 10 мл (107 ммоль) оксихлорида фосфора и смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Был образован прозрачный коричневый раствор. Для выделения продукта реакции рН смеси при охлаждении льдом осторожно доводили до 8, используя 5н. раствор гидроксида натрия. Эту водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 50 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Полученное в результате коричневое твердое вещество растирали с 10 мл метанола, отфильтровывали и затем сушили. Это давало 2.48 г (77% от теории) 4,8-дихлор-2-(морфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридина в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 284.2, R_t = 3.53 мин.

Стадия б). 4-Хлор-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



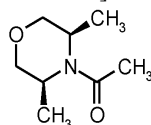
Под аргоном 813 мг (0.7 ммоль) тетракис-(трифенилфосфин)палладия(0) и 2.92 г (21.1 ммоль) карбоната калия добавляли к суспензии 2 г (7.04 ммоль) 4,8-дихлор-2-(морфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридина и 2.94 г (10.56 ммоль) 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола в 30 мл диметоксиэтана и 3 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Для выделения продукта реакции к смеси добавляли 20 мл раствора бикарбоната натрия. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и промывали 5 мл воды. Это давало 2 г (71% от теории)

4-хлор-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 400.3$, $R_t = 3.62$ мин.

Промежуточное соединение 14.

Стадия а). 1-[(3R,5S)-3,5-Диметилморфолин-4-ил]этанон

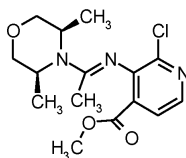


(3R,5S)-3,5-Диметилморфолин (0.50 г, 4.3 ммоль, 1 экв.) растворяли в пиридине (8.6 мл, 0.11 моль, 25 экв.) и добавляли ангидрид уксусной кислоты (4.0 мл, 42 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и целевой продукт получали с выходом 95% (0.64 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 1.22 (6H), 2.00 (3H), 3.44 (2H), 3.65 (2H), 4.00 (2H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 158$, $R_t = 0.57$ мин.

Стадия б). Метил 2-хлор-3-[(E)-{1-[(3R,5S)-3,5-диметилморфолин-4-ил]этилиден}амино]-изоникотинат

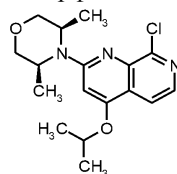


1-[(3R,5S)-3,5-Диметилморфолин-4-ил]этанон (0.54 г, 3.4 ммоль, 2.3 экв.) растворяли в DCE (2.7 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C . Медленно добавляли POCl_3 (0.46 мл, 4.3 ммоль, 3.3 экв.) и реакционную смесь нагревали до к.т. Через 30 мин одной порцией добавляли метил 3-амино-2-хлоризоникотинат (0.28 г, 1.5 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 80°C . Через 6 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырую смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали три раза насыщ. раствором NaHCO_3 . Органическую фазу сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент: от 100% гексана до 100% EtOAc). Целевой продукт получали с выходом 58% (0.28 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. = 1.29 (3H), 1.33 (3H), 1.77 (3H), 3.56 (2H), 3.72 (2H), 3.77 (3H), 4.06-4.24 (2H), 7.56 (1H), 8.01 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 326$, $R_t = 0.85$ мин.

Стадия с). 8-Хлор-2-[(3R,5S)-3,5-диметилморфолин-4-ил]-4-изопропокси-1,7-нафтиридин



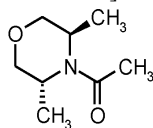
Метил 2-хлор-3-[(E)-{1-[(3R,5S)-3,5-диметилморфолин-4-ил]этилиден}амино]изоникотинат (0.28 г, 0.86 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом ТГФ (6 мл) в инертной атмосфере (аргон). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли раствор LiHMDS (1.0 М в ТГФ, 2.5 мл, 2.6 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили H_2O и концентрировали при пониженном давлении. Сырой 8-хлор-2-[(3R,5S)-3,5-диметилморфолин-4-ил]-1,7-нафтиридин-4-ол (0.36 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К 8-хлор-2-[(3R,5S)-3,5-диметилморфолин-4-ил]-1,7-нафтиридин-4-олу (0.20 г, 0.68 ммоль, 1 экв.) добавляли CH_3CN (10 мл). К суспензии последовательно добавляли 2-йодпропан (0.13 мл, 1.4 ммоль, 2 экв.) и K_2CO_3 (0.14 г, 0.81 ммоль, 1.2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и промывали три раза H_2O . Органическую фазу сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Целевой продукт получали без дополнительной очистки с выходом 60% за две стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м.д. = 1.31 (6H), 1.39 (6H), 3.64 (2H), 3.83 (2H), 4.54 (2H), 5.04 (1H), 6.66 (1H), 7.68 (1H), 7.97 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 336$, $R_t = 1.39$ мин.

Промежуточное соединение 15.

Стадия а). 1-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-ил]этанон

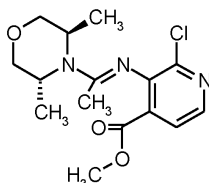


(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин (0.50 г, 4.3 ммоль, 1 экв.) растворяли в пиридине (8.6 мл, 0.11 ммоль, 25 экв.) и добавляли ангидрид уксусной кислоты (4.0 мл, 0.42 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и целевой продукт получали с количественным выходом.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 1.26 (6H), 2.00 (3H), 3.43-3.59 (2H), 3.83-3.97 (4H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 158$, $R_t = 0.56$ мин.

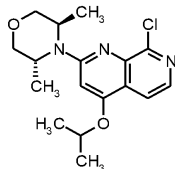
Стадия б). Метил 2-хлор-3-[(E)-{1-[(3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-ил]этилиден}амино]-изоникотинат



1-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-ил]этанон (0.70 г, 4.4 ммоль, 2.3 экв.) растворяли в DCE (10 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C . Медленно добавляли POCl_3 (0.59 мл, 6.4 ммоль, 3.3 экв.) и реакционную смесь нагревали до к.т. Через 30 мин одной порцией добавляли метил 3-амино-2-хлоризоникотинат (0.36 г, 1.9 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при к.т. Через 48 ч реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO_3 и три раза экстрагировали CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент: от 100% гексана до 100% EtOAc). Целевой продукт получали с выходом 18% (0.12 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 1.26 (3H), 1.33 (3H), 1.79 (3H), 3.55 (2H), 3.77 (3H), 3.89-4.00 (4H), 7.54-7.58 (1H), 8.02-8.06 (1H).

Стадия с). 8-Хлор-2-[(3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-ил]-4-изопропокси-1,7-нафтиридин



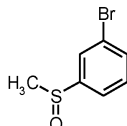
Метил 2-хлор-3-[(E)-{1-[(3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-ил]этилиден}амино]изоникотинат (0.12 г, 0.36 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом ТГФ (2.5 мл) в инертной атмосфере (аргон). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли раствор LiHMDS (1.0 М в ТГФ, 1.1 мл, 1.1 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили H_2O и концентрировали при пониженном давлении. Сырой 8-хлор-2-[(3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-ил]-1,7-нафтиридин-4-ол (0.36 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К 8-хлор-2-[(3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-ил]-1,7-нафтиридин-4-олу (0.14 г, 0.46 ммоль, 1 экв.) добавляли CH_3CN (6.8 мл). К суспензии последовательно добавляли 2-йодпропан (0.10 мл, 0.90 ммоль, 2 экв.) и K_2CO_3 (74 мг, 0.55 ммоль, 1.2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли H_2O , три раза экстрагировали CH_2Cl_2 и промывали насыщ. раствором NaCl . Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Целевой продукт получали без дополнительной очистки с выходом 52% за две стадии (81 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м.д. = 1.26 (6H), 1.39 (6H), 3.58-3.64 (2H), 3.99-4.04 (2H), 4.17-4.25 (2H), 4.97-5.07 (1H), 6.85 (1H), 7.73 (1H), 8.06 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336$, $R_t = 1.38$ мин.

Промежуточное соединение 16.

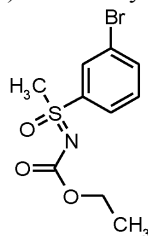
Стадия а). 1-Бром-3-(метилсульфинил)бензол



К раствору (3-бромфенил)(метил)сульфана (50.0 г, 0.246 моль) в CH_3CN (500 мл) при перемешивании добавляли FeCl_3 (1.2 г, 7.4 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной темпера-

туре в течение 10 мин и затем охлаждали до 0°C. Порциями добавляли H_5IO_6 (62.0 г, 0.272 моль) и затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1, R_f = 0.4) показывала, что большая часть исходного вещества израсходовалась. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (1.0 л) и экстрагировали ЭА (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бром-3-(метилсульфинил)бензола (55.0 г) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

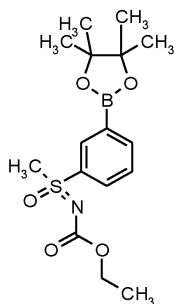
Стадия б). 1-Бром-3-(N-(этоксикарбонил)-S-метилсульфонимидоил)бензола



К суспензии 1-бром-3-(метилсульфинил)бензола (55.0 г, 0.251 моль), этил карбамата (45.0 г, 0.505 моль), MgO (40.3 г, 1.0 моль) и $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2.6 г, 7.6 ммоль) в ДХМ (600 мл) осторожно добавляли $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (122.0 г, 0.378 моль) под N_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1, R_f = 0.8) показывала, что большая часть исходного вещества израсходовалась. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого соединения, которое хроматографировали на силикагеле (ПЭ:ЭА = 20:1-5:1) с получением 1-бром-3-(N-(этоксикарбонил)-S-метилсульфонимидоил)бензола (55.0 г, 81.4% от теории) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 8.15 - 8.14 (1H), 7.94 - 7.92 (1H), 7.81- 7.80 (1H), 7.51- 7.47 (1H), 4.13 - 4.08 (2H), 3.32 (3H), 1.25 (3H).

Стадия с). 4,4,5,5-Тетраметил-(3-(N-(этоксикарбонил)-S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан



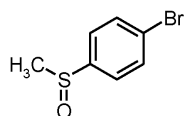
К раствору 1-бром-4-(N-(этоксикарбонил)-S-метилсульфонимидоил)бензола (55.0 г, 0.18 моль) в безводном диоксане (600 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2- диоксаборолан) (53.0 г, 0.209 моль), KOAc (35.3 г, 0.34 моль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.0 г, 5.47 ммоль) под N_2 . После добавления смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1, R_f = 0.6) показывала, что большая часть исходного вещества израсходовалась. Смесь фильтровали и к фильтрату добавляли CH_3COOH (20.0 г, 0.33 моль) и пинакол (30.0 г, 0.253 моль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и хроматографировали на силикагеле (ПЭ:ЭА = 20:1-5:1) с получением сырого продукта, который промывали смесью ПЭ/ЭА (100 мл×2, ПЭ:ЭА = 1:10) с получением 4,4,5,5-тетраметил-(3-(N-(этоксикарбонил)-S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,3,2-диоксаборолана (35.0 г, 55.2% от теории) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4): δ = 8.40 (1H), 8.09-8.07 (1H), 7.61-7.58 (1H), 4.13-4.07 (2H), 3.32 (3H), 1.35 (12H), 1.25-1.22 (3H).

ЖХ-МС метод 2: (ЭР-ИАД) m/z = 272.0 ($\text{M}+\text{H}-82$) $^+$.

Промежуточное соединение 17.

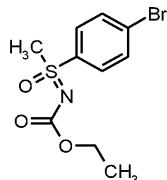
Стадия а). 1-Бром-4-(метилсульфинил)бензол



К раствору (3-бромфенил)(метил)сульфана (100.0 г, 0.492 моль) в CH_3CN (500 мл) при перемешивании добавляли FeCl_3 (2.4 г, 14.8 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. и затем охлаждали до 0°C. Порциями добавляли H_5IO_6 (124.2 г, 0.545 моль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1, R_f = 0.2) показывала, что большая часть

исходного вещества израсходовалась. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (1.0 л) и экстрагировали ЭА (4×300 мл). Органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматография на силикагеле (ПЭ/ЭА = 20:1-5:1) с получением 1-бром-4-(метилсульфинил)бензола (103.0 г, 95.5% от теории) в виде белого твердого вещества.

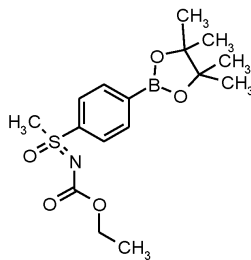
Стадия b). 1-Бром-4-(N-(этоксикарбонил)-S-метилсульфонимидоил)бензол



К суспензии 1-бром-4-(метилсульфинил)бензола (100.0 г, 0.456 моль), этил карбамата (77.0 г, 0.864 моль), MgO (73.4 г, 1.821 моль) и $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (4.7 г, 10.63 ммоль) в ДХМ (1.5 л) осторожно добавляли $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (221.5 г, 0.688 моль) под N_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 дней. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1, $R_f = 0.7$) показывала, что большая часть исходного вещества израсходовалась. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматография на силикагеле (ПЭ/ЭА = 20:1-5:1) с получением 1-бром-4-(N-(этоксикарбонил)-S-метилсульфонимидоил)бензола (95.0 г, 68.0% от теории) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.87\text{--}7.85$ (2H), 7.76-7.74 (2H), 4.13-4.08 (2H), 3.30 (3H), 1.28-1.22 (3H).

Стадия c). 4,4,5,5-Тетраметил-(4-(N-(этоксикарбонил)-S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан

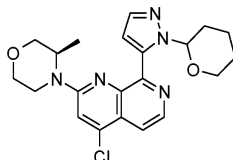


К раствору 1-бром-4-(N-(этоксикарбонил)-S-метилсульфонимидоил)бензола (95.0 г, 0.310 моль) в безводном диоксане (1.5 л) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (95.0 г, 0.374 моль), KOAc (61.0 г, 0.622 моль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7.0 г, 9.57 ммоль) под N_2 . После добавления смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали и к фильтрату добавляли CH_3COOH (18.0 г, 0.30 моль) и пинакол (18.0 г, 0.152 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и остаток сначала очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 20:1-5:1) и затем промывали смесью ЭА/ПЭ (2×100 мл, ЭА/ПЭ = 1:10) с получением указанного в заголовке соединения (87.0 г, 79.5% от теории) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4): $\delta = 8.04\text{--}7.97$ (4H), 4.13-4.06 (2H), 3.30 (3H), 1.36 (12H), 1.25-1.21 (3H). ЖХ-МС метод 2: (ЭР-ИАД) $m/z = 272.1$ ($\text{M}+\text{H}-82$) $^+$.

Промежуточное соединение 18.

4-Хлор-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Промежуточное соединение 8 (0.5 г, 1.7 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0.47 г, 1.7 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.12 г, 0.17 ммоль) растворяли в ДМЕ (15 мл). Добавляли карбонат калия (2.5 мл, 5.0 ммоль, 2 М водн. раствор) и реакционную смесь нагревали в течение 10 мин при микроволновом облучении при 130°C. Реакционную смесь сушили путем фильтрования через силиконовый фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/этилацетат). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 45% (0.5 г).

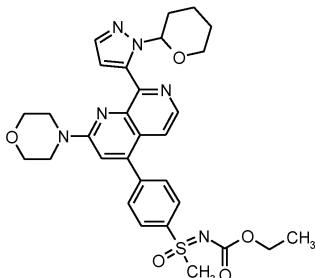
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.21 (dd, 3H), 1.40-1.64 (m, 3H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.57-3.78 (m, 3H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 5.99-6.09 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.49 (d, 1H).

Получение соединений настоящего изобретения

Пример 1.

4-[(2-(Морфолин-4-ил)-8-[2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида

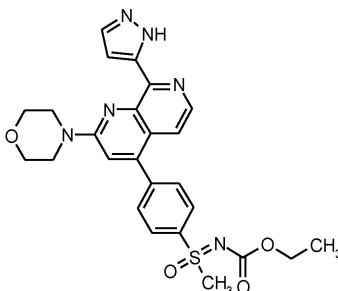
Стадия а). 4-[(2-(Морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида



Под аргоном 48 мг (0.06 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 761 мг (2.34 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 300 мг (0.58 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 413 мг (1.17 ммоль) пинаколового сложного эфира в 7.5 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта реакции [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 280 мг (81% от теории) 4-[(2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида в виде желтого масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 591.3, R_t = 3.43 мин.

Стадия б). 4-[(2-(Морфолин-4-ил)-8-[2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида



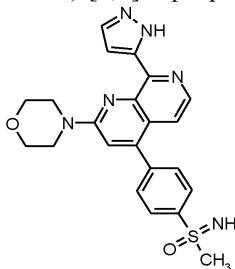
185 мг (0.31 ммоль) 4-[(2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида растворяли в 20 мл этанола, и добавляли 4 мл (8 ммоль) 2н. хлористоводородной кислоты. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении отгоняли этанол и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Это давало 158 мг (99% от теории) 4-[(2-(морфолин-4-ил)-8-[2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 230-232°C.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.12-1.15 (3H), 3.56 (3H), 3.80 (8H), 3.91-4.00 (2H), 7.33-7.35 (1H), 7.42 (1H), 7.57 (1H), 7.65 (1H), 7.88-7.90 (2H), 8.15-8.17 (2H), 8.35-8.36 (1H), 13.40 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 507.3, R_t = 2.93 мин.

Пример 2.

4-[(2-(Морфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-S-метилсульфоксимида



158 мг (0.312 ммоль) 4-[(2-(морфолин-4-ил)-8-[2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида суспендировали в 10 мл метилата натрия (33%), и смесь пере-

мешивали при 60°C в течение 30 мин. Для выделения продукта реакции добавляли 20 мл воды и смесь затем экстрагировали три раза, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Образовавшееся твердое вещество растирали с 5 мл метанола, отфильтровывали и сушили. Это давало 88 мг (65% от теории) 4-[(2-(морфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил)фенил-S-метилсульфоксимида в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 271-273°C.

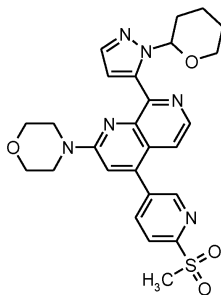
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.17 (3H), 3.80 (8H), 4.35 (1H), 7.35-7.37 (1H), 7.42 (1H), 7.54 (1H), 7.65 (1H), 7.79-7.82 (2H), 8.12-8.14 (2H), 8.34-8.35 (1H), 13.40 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435.3$, $R_t = 2.62$ мин.

Пример 3.

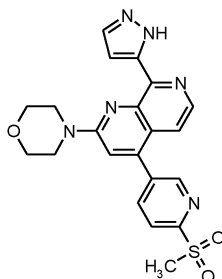
4-[6-(Метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[6-(Метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргонем 16 мг (0.019 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) добавляли к смеси 100 мг (0.20 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 78 мг (0.39 ммоль) [6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты в 1.4 мл диоксана и 254 мг (0.78 ммоль) карбоната цезия. Смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным раствором хлорида натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×) и объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана. Органическую фазу концентрировали и сырой продукт (168 мг) использовали без дополнительной очистки.

Стадия б). 4-[6-(Метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



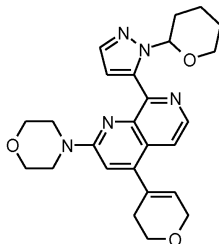
0.37 мл (0.73 ммоль) 2Н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 165 мг сырого 4-[6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 1.5 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 9 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.40 (3H), 3.82 (8H), 7.38 (1H), 7.43 (1H), 7.66 (1H), 7.70 (1H), 8.26 (1H), 8.36 (1H), 8.40 (1H), 9.01 (1H), 13.42 (1H).

Пример 4.

4-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

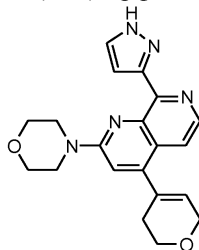
Стадия а). 4-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



Под аргоном 40 мг (0.05 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 635 мг (1.95 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 250 мг (0.49 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 205 мг (0.97 ммоль) пинаколового сложного эфира 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты в 5.0 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта реакции [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 55 мг (25% от теории) 4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 448.4, R_t = 3.43 мин.

Стадия б). 4-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Каплю воды и 1 мл (13 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 50 мг (0.11 ммоль) 4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина. После 1 ч перемешивания при комнатной температуре, трифторуксусную кислоту отгоняли и остаток доводили до pH 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 15 мг (37% от теории) 4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 233-235°C.

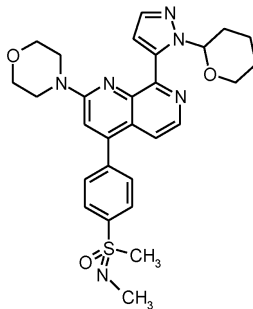
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 3.76-3.78 (10H), 3.90-3.92 (2H), 4.29-4.31 (2H), 5.99 (1H), 7.38 (2H), 7.61 (1H), 7.66-7.67 (1H), 8.35-8.36 (1H), 13.35 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 364.3, R_t = 2.71 мин.

Пример 5.

4-[4-(N,S-Диметилсульфонимидоил)фенил]-2-[морфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[4-(N,S-Диметилсульфонимидоил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



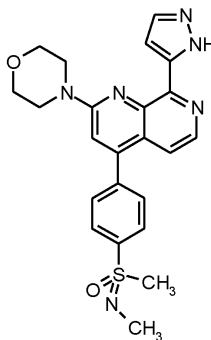
2-[Морфолин-4-ил]-4-[4-(S-метилсульфонимидоил)фенил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин (83 мг, 0.16 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (3 мл) и NaN (60% в минеральном масле, 15 мг, 0.38 ммоль, 2.4 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. и

добавляли йодметан (35 мкл, 0.56 ммоль, 3.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. и затем гасили путем добавления H₂O. Водную фазу экстрагировали 3 раза CH₂Cl₂ и органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основной) и целевое соединение получали с выходом 63% (57 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. = 1.40-1.66 (3H), 1.92-2.05 (2H), 2.34-2.45 (1H), 2.55 (3H), 3.22 (3H), 3.24-3.30 (1H), 3.72 (9H), 6.06-6.12 (1H), 6.94 (1H), 7.43 (1H), 7.52 (1H), 7.64 (1H), 7.85 (2H), 8.03 (2H), 8.39 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z: [M+H]⁺ = 533, R_t = 0.94 мин.

Стадия б). 4-[4-(N,S-Диметилсульфонимидоил)фенил]-2-[морфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



4-[4-(N,S-Диметилсульфонимидоил)фенил]-2-[морфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин (57 мг, 0.11 ммоль, 1 экв.) растворяли в CH₂Cl₂ (1.5 мл) и H₂O (1.5 мл). Добавляли муравьиную кислоту (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO₃ и водную фазу экстрагировали 3 раза CH₂Cl₂. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиент: от 100% Hex до 100% EtOAc). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 70% (46 мг).

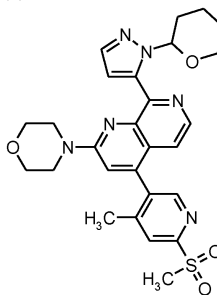
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. = 2.55 (3H), 3.22 (3H), 3.80 (8H), 7.38 (1H), 7.43 (1H), 7.57 (1H), 7.64 (1H), 7.84 (2H), 8.03 (2H), 8.35 (1H), 13.42 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z: [M+H]⁺ = 449, R_t = 0.91 мин.

Пример 6.

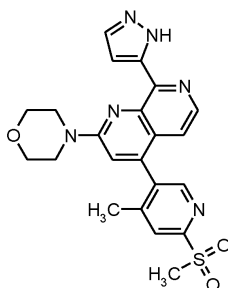
4-[4-Метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[4-Метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргонем 16 мг (0.019 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) добавляли к смеси 100 мг (0.20 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 116 мг (0.39 ммоль) 4-метил-2-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина в 1.4 мл диоксана и 254 мг (0.78 ммоль) карбоната цезия. Смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали с использованием фильтра Ватмана. Органическую фазу концентрировали и сырой продукт (164 мг) использовали без дополнительной очистки.

Стадия b). 4-[4-Метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



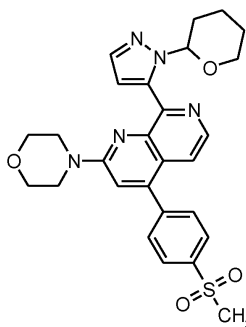
0.31 мл (0.61 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 164 мг сырого 4-[4-метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 1.0 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 31 мг (0.07 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 2.24 (3H), 3.37 (3H), 3.80 (8H), 7.00 (1H), 7.45 (1H), 7.65 (2H), 8.19 (1H), 8.30 (1H), 8.69 (1H), 13.44 (1H).

Пример 7.

4-(4-Метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

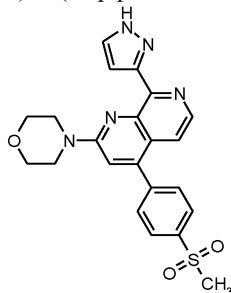
Стадия а). 4-(4-Метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



Под аргоном 25 мг (0.03 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 391 мг (1.2 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 154 мг (0.3 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-илтрифторметансульфоната и 169 мг (0.6 ммоль) сложного пинаколового эфира 4-метилсульфонилфенилбороновой кислоты в 3.0 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта реакции [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 110 мг (71% от теории) 4-(4-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтой пены.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520.3$, $R_t = 3.38$ мин.

Стадия b). 4-(4-Метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Каплю воды и 2 мл (26 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 110 мг (0.21 ммоль) 4-(4-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина. Через 3 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Трифторуксусную кислоту удаляли с использованием роторного испарителя и pH остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом

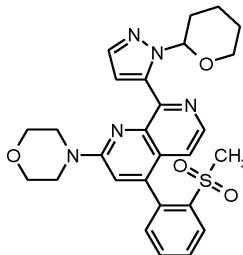
случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. К остатку добавляли 5 мл метанола. Полученное в результате выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, используя фритту, и затем сушили. Это давало 75 мг (81% от теории) 4-(4-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 260-262°C.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.33 (3H), 3.80 (8H), 7.36 (1H), 7.40 (1H), 7.56 (1H), 7.67 (1H), 7.86 (2H), 8.14 (2H), 8.33 (1H), 13.40 (1H).

Пример 8.

Гидрохлорид 4-(2-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина.

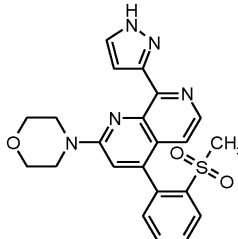
Стадия а). 4-(2-Метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



Под аргонем 30 мг (0.04 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 482 мг (1.48 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 190 мг (0.37 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 148 мг (0.74 ммоль) 2-метансульфонилфенилбороновой кислоты в 2.0 мл абсолютного диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта реакции [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); хлороформ/метанол 95:5 (100 мл)]. Это давало 60 мг (31% от теории) 4-(2-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520.3$, $R_t = 2.92$ мин.

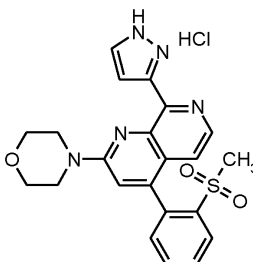
Стадия б). 4-(2-Метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Каплю воды и 1 мл (13 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 60 мг (0.12 ммоль) 4-(2-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина. Через 10 мин трифторуксусную кислоту отгоняли и остаток доводили до pH 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ/метанол 95:5 (100 мл)]. Это давало 20 мг (40% от теории) 4-(2-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436.2$, $R_t = 2.72$ мин.

Стадия с). Гидрохлорид 4-(2-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина



20 мг (0.046 ммоль) 4-(2-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина растворяли в 3 мл 2-бутанола и добавляли 18 мкл триметилхлорсилана. Смесь переме-

шивали в открытом сосуде при комнатной температуре в течение 1 ч. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали с отсасыванием и сушили. Это давало 15 мг (69% от теории) гидрохлорида 4-(2-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 173-175°C.

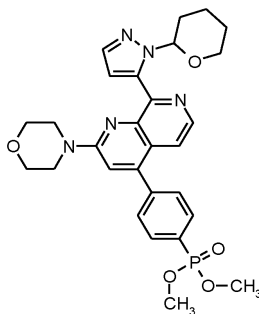
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ [м.д.] = 3.05 (3H), 3.87-3.97 (8H), 7.36 (1H), 7.56-7.58 (1H), 7.72 (1H), 7.87 (1H), 7.89-7.95 (2H), 7.99 (1H), 8.19 (1H), 8.29 (1H), 8.29-8.31 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436.2$, $R_t = 2.72$ мин.

Пример 9.

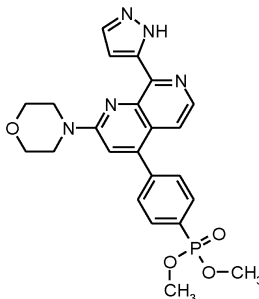
Диметил {4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил} фосфонат

Стадия а). Диметил (4-{2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} фенил)фосфонат



Под аргонем 12 мг (0.015 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) добавляли к смеси 75 мг (0.15 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 91 мг (0.29 ммоль) диметил [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фосфоната в 1.1 мл диоксана и 190 мг (0.58 ммоль) карбоната цезия. Смесь перемешивали при 110°C в течение 150 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным раствором хлорида натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×) и объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат) с получением 53 мг (0.10 ммоль) целевого продукта.

Стадия б). Диметил {4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил}-фосфонат



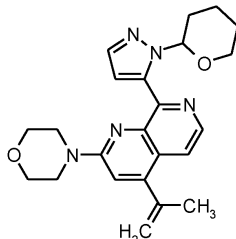
0.11 мл (0.22 ммоль) 2Н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 53 мг диметил (4-{2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} фенил)-фосфоната в 0.4 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением 38 мг (0.08 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.83 (4H), 3.87 (3H), 3.89 (3H), 3.98 (4H), 7.20 (1H), 7.39 (2H), 7.62 (2H), 7.78 (1H), 8.00 (1H), 8.04 (1H), 8.44 (1H).

Пример 10.

4-Изопропенил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

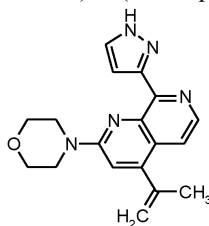
Стадия а). 4-Изопропенил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



Под аргоном 24 мг (29 мкмоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 286 мг (0.88 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 483 мг (1.46 ммоль) трибутилизопропенилстаннана в 2.0 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. К смеси добавляли 20 мл воды. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ (100 мл)]. Это давало 50 мг (42% от теории) 4-изопропенил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 406.4, R_t = 3.58 мин.

Стадия б). 4-Изопропенил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Каплю воды и 1 мл (13 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 50 мг (0.12 ммоль) 4-изопропенил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина. Смеси давали стоять при комнатной температуре в течение 1 ч, затем отгоняли трифторуксусную кислоту и остаток доводили до pH 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ/метанол 95:5 (100 мл)]. Это давало 30 мг (76% от теории) 4-изопропенил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 53-55°C.

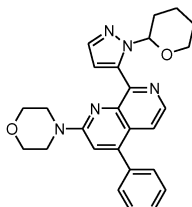
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 2.17 (3H), 3.70-3.73 (4H), 3.89-3.92 (4H), 5.12 (1H), 5.46 (1H), 7.02 (1H), 7.28 (1H), 7.53 (1H), 7.68 (1H), 8.39 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 322.3, R_t = 2.85 мин.

Пример 11.

2-(Морфолин-4-ил)-4-фенил-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

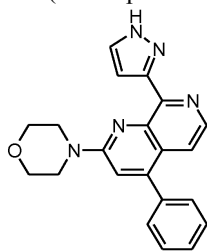
Стадия а). 2-(Морфолин-4-ил)-4-фенил-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



Под аргоном 74 мг (0.09 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 391 мг (1.2 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 154 мг (0.3 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 245 мг (1.2 ммоль) сложного пинаколового эфира фенолбороновой кислоты в 6.0 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта реакции [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 47 мг (36% от теории) 2-(морфолин-4-ил)-4-фенил-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 442.3$, $R_t = 3.81$ мин.

Стадия б). 2-(морфолин-4-ил)-4-фенил-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Каплю воды и 1 мл (13 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 47 мг (0.11 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-4-фенил-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина. Через 10 мин ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Трифторуксусную кислоту удаляли на ротаторном испарителе и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. К остатку добавляли 5 мл метанола. Полученное в результате выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, используя фритту, и затем сушили. Это давало 30 мг (75% от теории) 2-(морфолин-4-ил)-4-фенил-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 89-91°C.

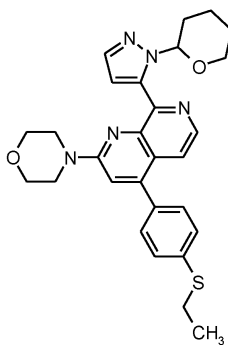
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.74-3.76 (4H), 3.91-3.93 (4H), 7.14 (1H), 7.31 (1H), 7.41 (1H), 7.45-7.47 (2H), 7.50-7.55 (3H), 7.70 (1H), 8.35 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 358.3$, $R_t = 3.16$ мин.

Пример 12.

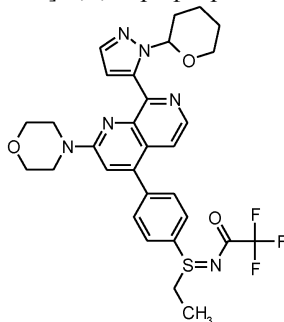
4-[4-(S-Этилсульфонимидоил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[4-(Этилсульфанил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргонем 24 мг (0.029 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) добавляли к смеси 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 106 мг (0.58 ммоль) [4-(этилсульфанил)фенил]-бороновой кислоты в 2.1 мл диоксана и 381 мг (1.17 ммоль) карбоната цезия. Смесь перемешивали при 110°C в течение 10 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным раствором хлорида натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×) и объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/этанол 0-30%) с получением 150 мг (0.03 ммоль) целевого продукта, содержащего незначительное количество примесей, который использовали без операций дополнительной очистки.

Стадия б). N-[Этил(4-{2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фенил)- λ^4 -сульфаниден]-2,2,2-трифторацетамид

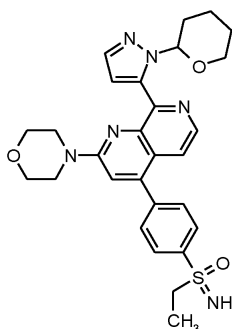


В атмосфере аргона, раствор 49 мг (0.43 ммоль) 2,2,2-трифторацетамида в 0.16 мл ТГФ по каплям

добавляли к раствору 27 мг (0.29 ммоль) трет-бутилата натрия в 0.23 мл ТГФ таким образом, что температура смеси оставалась ниже 10°C. Вслед за этим к перемешиваемой смеси по каплям добавляли свежеприготовленный раствор 53 мг (0.19 ммоль) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина в 0.23 мл ТГФ таким образом, что температура смеси оставалась ниже 10°C. Затем смесь перемешивали в течение 10 мин при 10°C. В заключение к перемешиваемой смеси по каплям добавляли раствор 145 мг (0.29 ммоль) 4-[4-(этилсульфанил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 0.23 мл ТГФ таким образом, что температура смеси оставалась ниже 10°C. Смесь перемешивали в течение 90 мин при 10°C и затем при комнатной температуре в течение ночи. Загрузку разбавляли 0.6 мл толуола при охлаждении и добавляли водный раствор 36 мг (0.29 ммоль) сульфита натрия в 1.1 мл воды таким образом, что температура смеси оставалась ниже 15°C. Загрузку три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водным раствором хлорида натрия, фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) с получением 33 мг целевого продукта.

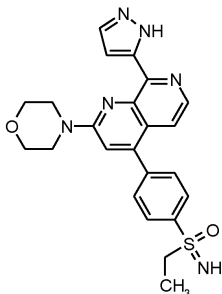
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.42 (3H), 1.61 (5H), 2.12 (2H), 2.59 (1H), 3.39 (2H), 3.48 (1H), 3.79 (6H), 3.98 (1H), 6.10 (1H), 7.00 (1H), 7.08 (1H), 7.37 (1H), 7.75 (3H), 7.97 (2H), 8.43 (1H).

Стадия с). 4-[4-(S-Этилсульфонимидоил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



33 мг (0.054 ммоль) N-[этил(4-{2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фенил)-λ⁴-сульфанилиден]-2,2,2-трифторацетамида растворяли в 1.05 мл метанола. К этому раствору добавляли 0.37 мл воды. Значение pH доводили до 10.5 путем добавления водного раствора гидроксида калия (25%). Добавляли 28 мг (0.046 ммоль) оксона® и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли дополнительные 28 мг (0.046 ммоль) оксона®. Значение pH доводили до 10.5 путем добавления водного раствора гидроксида калия (25%). Загрузку перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Значение pH доводили до 10.5 путем добавления водного раствора гидроксида калия (25%) и загрузку перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Загрузку фильтровали и значение pH фильтрата доводили до 6-7 путем добавления 1н. водного раствора хлороводорода. Смесь разбавляли водным раствором хлорида натрия и экстрагировали с помощью ДХМ (2×). Объединенные органические фазы промывали водным раствором сульфита натрия (10%), фильтровали с использованием фильтра Ватмана, и концентрировали с получением 25 мг сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия d). 4-[4-(S-Этилсульфонимидоил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



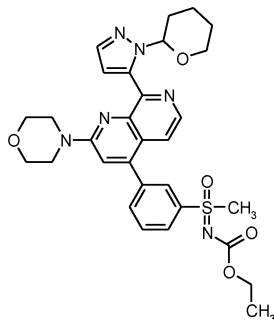
0.05 мл (0.11 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 25 мг сырого 4-[4-(S-этилсульфонимидоил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 0.22 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 5 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.15 (3H), 3.22 (2H), 3.81 (8H), 4.34 (1H), 7.36 (1H), 7.44 (1H), 7.56 (1H), 7.65 (1H), 7.81 (2H), 8.08 (2H), 8.35 (1H), 13.43 (1H).

Пример 13.

3-[(2-(Морфолин-4-ил)-8-[2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида.

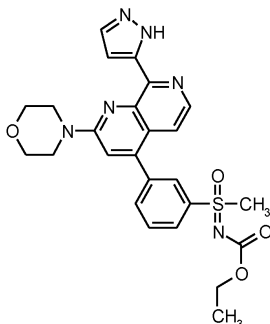
Стадия а). 3-[(2-(Морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида



Под аргоном 48 мг (0.06 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 761 мг (2.34 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 300 мг (0.58 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 413 мг (1.17 ммоль) пинаколового сложного эфира в 7.5 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта реакции [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 270 мг (78% от теории) 3-[(2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида в виде желтого масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 591.3, R_t = 3.42 мин.

Стадия б). 3-[(2-(Морфолин-4-ил)-8-[2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида



260 мг (0.44 ммоль) 3-[(2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида растворяли в 10 мл этанола и добавляли 5 мл (10 ммоль) 2н. хлористоводородной кислоты. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении отгоняли этанол и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 160 мг (72% от теории) 3-[(2-(морфолин-4-ил)-8-[2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 115-117°C.

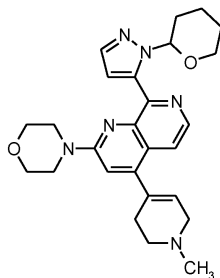
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.09-1.13 (3H), 3.57 (3H), 3.81 (8H), 3.98-4.00 (2H), 7.34-7.35 (1H), 7.42 (1H), 7.56 (1H), 7.65 (1H), 7.91-7.96 (1H), 7.98-7.99 (1H), 8.10-8.33 (2H), 8.33-8.34 (1H), 13.40 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 507.3, R_t = 2.93 мин.

Пример 14.

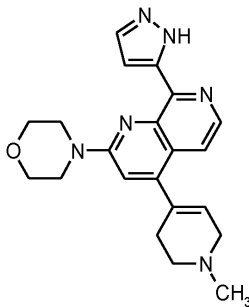
4-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргонем 12 мг (0.015 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) добавляли к смеси 75 мг (0.15 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 65 мг (0.29 ммоль) 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина в 1.1 мл диоксана и 190 мг (0.58 ммоль) карбоната цезия. Смесь перемешивали при 110°C в течение 150 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным раствором хлорида натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×) и объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана. Органическую фазу концентрировали и сырой продукт (142 мг) использовали без дополнительной очистки.

Стадия б). 4-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



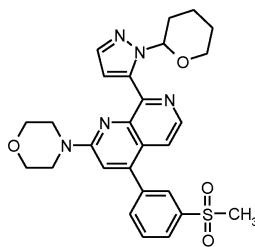
0.36 мл (0.71 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 142 мг сырого 4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 1.4 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 22 мг (0.06 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 2.51 (3H), 2.59 (2H), 2.78 (2H), 3.23 (2H), 3.76 (4H), 3.96 (4H), 5.89 (1H), 7.07 (1H), 7.31 (1H), 7.57 (1H), 7.73 (1H), 8.43 (1H), 12.99 (1H).

Пример 15.

4-(3-Метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

Стадия а). 4-(3-Метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин.

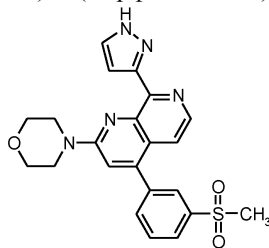


Под аргонем 24 мг (0.03 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 381 мг (1.17 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 165 мг (0.58 ммоль) 2-(3-метансульфонилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолана в 5.0 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта ре-

акции [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); хлороформ/метанол 95:5 (100 мл)]. Это давало 80 мг (53% от теории) 4-(3-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 520.3$, $R_t = 3.33$ мин.

Стадия b). 4-(3-Метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Каплю воды и 1 мл (13 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 80 мг (0.15 ммоль) 4-(3-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина. После 1 ч перемешивания при комнатной температуре, трифторуксусную кислоту отгоняли и остаток доводили до pH 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ/метанол 90:10 (100 мл)]. Это давало 30 мг (45% от теории) 4-(3-метансульфонилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 255-257°C.

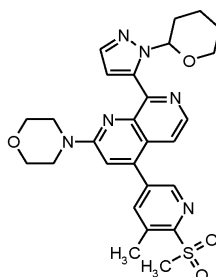
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.30 (3H), 3.81 (8H), 7.36 (1H), 7.43 (1H), 7.56 (1H), 7.64 (1H), 7.86-7.95 (2H), 8.10-8.13 (2H), 8.35 (1H), 13.41 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 436.2$, $R_t = 2.80$ мин.

Пример 16.

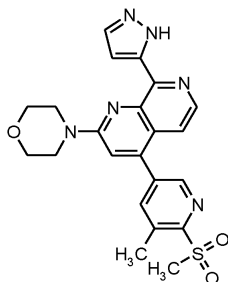
4-[5-Метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия a). 4-(5-Метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргоном 16 мг (0.019 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) добавляли к смеси 100 мг (0.20 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 116 мг (0.39 ммоль) 3-метил-2-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина в 1.4 мл диоксана и 254 мг (0.78 ммоль) карбоната цезия. Смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали с использованием фильтра Ватмана. Органическую фазу концентрировали и сырой продукт (119 мг) использовали без дополнительной очистки.

Стадия b). 4-(5-Метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



0.22 мл (0.45 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 119 мг сырого 4-[5-метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 1.0 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната на-

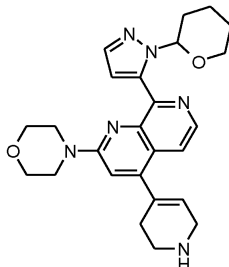
трия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 7 мг (0.016 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 2.73 (3H), 3.48 (3H), 3.81 (8H), 7.41 (2H), 7.66 (2H), 8.22 (1H), 8.35 (1H), 8.73 (1H), 13.44 (1H).

Пример 17.

2-(Морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,7-нафтиридин.

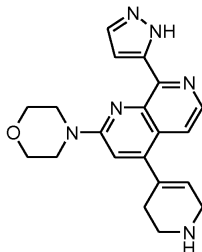
Стадия а). 2-(Морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,7-нафтиридин



Под аргонем 12 мг (0.015 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) добавляли к смеси 75 мг (0.15 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 71 мг (0.29 ммоль) гидрохлорида 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (1:1) в 1.1 мл диоксана и 285 мг (0.88 ммоль) карбоната цезия. Смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным раствором хлорида натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×) и объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 16 мг (0.04 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.76 (5H), 2.09 (2H), 2.52 (3H), 3.23 (2H), 3.47 (1H), 3.69 (5H), 3.83 (4H), 3.98 (1H), 5.93 (1H), 6.03 (1H), 6.95 (1H), 6.97 (1H), 7.64 (1H), 7.72 (1H), 8.43 (1H).

Стадия б). 2-(Морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,7-нафтиридин



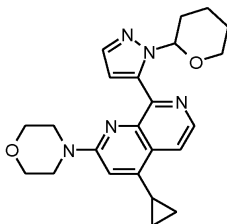
0.04 мл (0.08 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 16 мг (0.036 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,7-нафтиридина в 0.17 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением 11 мг (0.030 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 2.32 (2H), 2.98 (2H), 3.42 (2H), 3.67 (1H), 3.76 (8H), 5.90 (1H), 7.29 (1H), 7.36 (1H), 7.63 (1H), 7.67 (1H), 8.35 (1H), 13.30 (1H).

Пример 18.

4-Циклопропил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

Стадия а). 4-Циклопропил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин

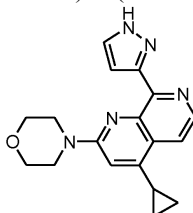


Под аргонем 80 мг (0.1 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 635 мг (2.0 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 250 мг

(0.49 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 84 мг (0.97 ммоль) 2-циклопропил-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолана в 5 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта реакции [силикагель 60 (40 г, 30 мкм); хлороформ/метанол (1:1, 100 мл)]. Это давало 150 мг (76% от теории) 4-циклопропил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 406.3$, $R_t = 3.53$ мин.

Стадия b). 4-Циклопропил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Каплю воды и 1 мл (13 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 150 мг (0.37 ммоль) 4-циклопропил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина.

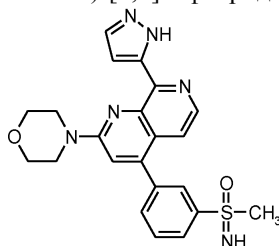
Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Трифторуксусную кислоту отгоняли при пониженном давлении и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. К остатку добавляли 5 мл метанола, что приводило к осаждению твердого вещества. Последний отфильтровывали и сушили. Это давало 30 мг (25% от теории) 4-циклопропил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 211-214°C.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 0.92-0.96 (2Н), 1.10-1.14 (2Н), 2.42-2.44 (1Н), 3.72-3.73 (4Н), 3.77-3.78 (4Н), 7.08 (1Н), 7.36 (1Н), 7.61 (1Н), 7.99-8.00 (1Н), 8.40-8.42 (1Н), 13.34 (1Н).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 322.3$, $R_t = 2.68$ мин.

Пример 19.

3-[(2-(Морфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-S-метилсульфоксимида



120 мг (0.24 ммоль) 3-[(2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил- β -метилсульфоксимида суспендировали в 8 мл метилата натрия (33%), и смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Для выделения продукта реакции добавляли 20 мл воды и смесь затем три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Это давало 100 мг (97% от теории) 3-[(2-(морфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-S-метилсульфоксимида в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 227-229°C.

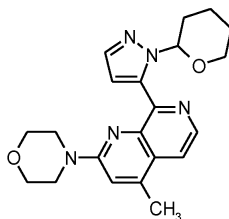
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.22 (3Н), 3.79-3.81 (4Н), 3.94-3.96 (4Н), 7.20 (1Н), 7.30-7.32 (1Н), 7.35-7.36 (1Н), 7.73-7.76 (3Н), 8.18-8.20 (2Н), 8.40-8.41 (1Н).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 435.3$, $R_t = 2.63$ мин.

Пример 20.

Гидрохлорид 4-метил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина.

Стадия а). 4-Метил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин

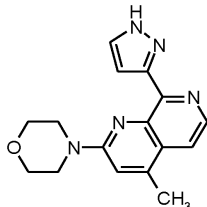


Под аргонем 91 мг (0.11 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и 241 мг (0.74 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 190 мг (0.37 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-

[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 44 мг (0.74 ммоль) метилбороновой кислоты в 2.5 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта реакции [силикагель 60 (40 г, 30 мкм); хлороформ/метанол (95:5, 100 мл)]. Это давало 120 мг (86% от теории) 4-метил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 380.3$, $R_t = 3.23$ мин.

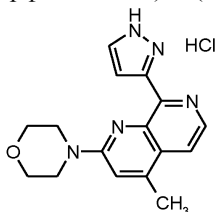
Стадия b). 4-Метил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Каплю воды и 2 мл (26 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 120 мг (0.32 ммоль) 4-метил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Трифторуксусную кислоту отгоняли при пониженном давлении и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ (100 мл)]. Это давало 45 мг (48% от теории) 4-метил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. После кратковременной выдержки на воздухе это твердое вещество обесцвечивалось. В связи с этим соединение превращали в соответствующий гидрохлорид.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 296.3$, $R_t = 2.53$ мин.

Стадия c). Гидрохлорид 4-метил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина



45 мг (0.15 ммоль) 4-метил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина растворяли в 4.0 мл 2-бутанола и добавляли 58 мкл (0.46 ммоль) триметилхлорсилана. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и затем сушили. Это давало 45 мг (89% от теории) гидрохлорида 4-метил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 164-166°C.

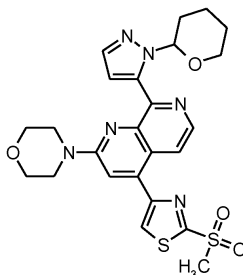
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 2.69 (3H), 3.81-3.86 (8H), 7.55 (1H), 7.82 (1H), 8.11-8.14 (2H), 8.38 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 296.3$, $R_t = 2.51$ мин.

Пример 21.

4-[2-(Метилсульфонил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

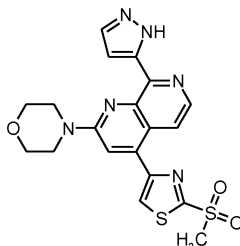
Стадия a). 4-[2-(Метилсульфонил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргонем 16 мг (0.019 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) добавляли к смеси 100 мг (0.20 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 113 мг (0.39 ммоль) 2-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-тиазола в 1.4 мл диоксана и 254 мг (0.78 ммоль) карбоната цезия. Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным раствором хлорида натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×) и объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана. Органическую фазу кон-

центрировали и сырой продукт (263 мг) использовали без дополнительной очистки.

Стадия b). 4-[2-(Метилсульфонил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



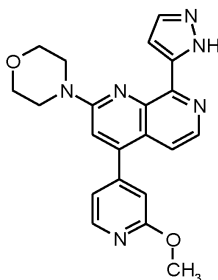
0.58 мл (1.15 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 263 мг сырого 4-[2-(метилсульфонил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 2.3 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 3 мг (0.007 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.61 (3H), 3.82 (8H), 7.41 (1H), 7.66 (1H), 7.82 (1H), 7.95 (1H), 8.41 (1H), 8.82 (1H), 13.42 (1H).

Пример 22.

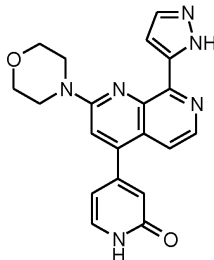
4-[2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиридин-2(1Н)-он.

Стадия а). 4-(2-Метоксипиридин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Смесь 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (320 мг, 0.21 ммоль), (2-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты (94 мг, 0.62 ммоль), хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (14 мг, 0.021 ммоль) и карбоната цезия (235 мг, 0.72 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали в запаянной трубке в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин. Добавляли конц. раствор HCl (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и при 50°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита (1 см). Целит промывали этилацетатом (50 мл) и метанолом (20 мл). Фильтрат сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали в виде сырого продукта и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-[2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиридин-2(1Н)-он



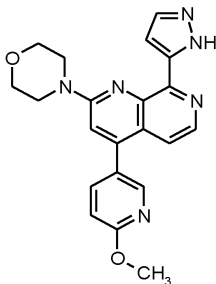
Сырой 4-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин (1.882 г, чистота припл. 10%) добавляли к раствору концентрированной HBr в уксусной кислоте (2 мл) и уксусную кислоту (15 мл) и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли дихлорметан (30 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт (188 мг) очищали с помощью ВЭЖХ (кислые условия). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 1% (1.6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 3.80 (8H), 6.33 (1H), 6.50 (1H), 7.41-7.66 (5H), 8.36 (1H), 11.89 (1H), 13.44 (1H).

Пример 23.

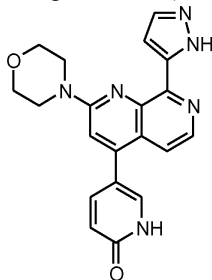
5-[2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиридин-2(1Н)-он.

Стадия а). 4-(6-Метоксипиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Смесь 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (605 мг, 0.39 ммоль), (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (178 мг, 1.17 ммоль), хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (27 мг, 0.039 ммоль), карбоната цезия (443 мг, 1.36 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали в запаянной трубке в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин. Добавляли конц. раствор HCl (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и при 50°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита (1 см). Целит промывали этилацетатом (50 мл) и метанолом (20 мл). Фильтрат сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали в виде сырого продукта и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 5-[2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиридин-2(1Н)-он



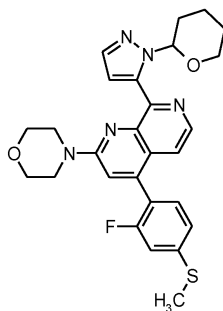
Сырой 4-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин (1.344 г, чистота прикл. 10%) добавляли к раствору концентрированной HBr в уксусной кислоте (2 мл) и уксусную кислоту (15 мл) и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли дихлорметан (30 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт (188 мг) очищали с помощью ВЭЖХ (кислые условия). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 2% (2.3 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ [м.д.] = 3.79 (8Н), 6.51 (1Н), 7.40 (1Н), 7.48 (1Н), 7.51 (1Н), 7.64-7.70 (3Н), 8.36 (1Н), 12.10 (1Н), 13.40 (1Н).

Пример 24.

4-[2-Фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

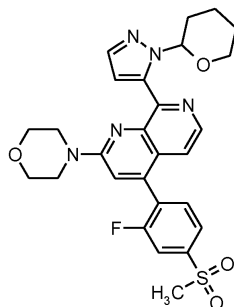
Стадия а). 4-[2-Фтор-4-(метилсульфанил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргонем 24 мг (0.029 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) добавляли к смеси 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 108 мг (0.58 ммоль) [2-фтор-4-(метилсульфанил)фенил]бороновой кислоты в 2.1 мл диоксана и 381 мг (1.17 ммоль) карбоната цезия. Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Wat-

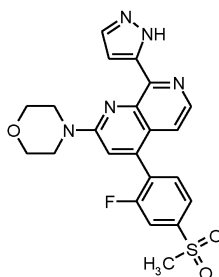
мана и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/этилацетат 20-70%) с получением 126 мг (0.25 ммоль) целевого продукта.

Стадия б). 4-[2-Фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргоном 2 мг (0.006 ммоль) перрутната тетрапропиламмония (ТРАР) и 14 мг (0.127 ммоль) N-метилморфолин-N-оксида (НМО) добавляли к раствору 64 мг (0.127 ммоль) 4-[2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 1.4 мл ДХМ и 1.4 мл ацетонитрила при 0°C. Смесь перемешивали в течение 4 ч при 0°C. Добавляли дополнительные 14 мг (0.127 ммоль) N-метилморфолин-N-оксида (НМО) и смесь перемешивали при 0°C в течение 7 ч и затем в течение 40 мин при 10°C. В заключение, загрузку концентрировали с получением 81 мг сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия с). 4-[2-Фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



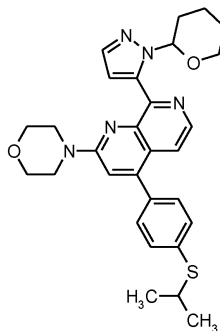
0.17 мл (0.35 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 81 мг сырого 4-[2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 0.7 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 18 мг (0.04 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 3.40 (3H), 3.80 (8H), 7.20 (1H), 7.44 (1H), 7.70 (2H), 7.88 (1H), 8.00 (1H), 8.06 (1H), 8.33 (1H), 13.55 (1H).

Пример 25.

2-(Морфолин-4-ил)-4-{4-[S-(пропан-2-ил)сульфонимидоил]фенил}-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

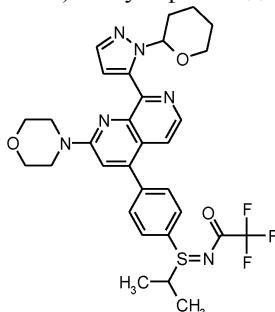
Стадия а). 2-(Морфолин-4-ил)-4-[4-(пропан-2-илсульфанил)фенил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргоном 16 мг (0.019 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) добавляли к смеси 100 мг (0.20 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 76 мг (0.39 ммоль) [4-(пропан-2-илсульфанил)фенил]-бороновой кислоты в 1.4 мл диоксана и 253 мг (0.78 ммоль) карбоната цезия. Смесь перемешивали при

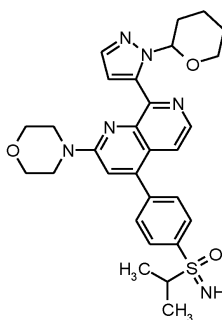
110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным раствором хлорида натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (2х) и объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/этилацетат 20-80%) с получением 74 мг (0.14 ммоль) целевого продукта, содержащего незначительное количество примесей, который использовали без операций дополнительной очистки.

Стадия б). 2,2,2-Трифтор-N-[(4-{2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} фенил)(пропан-2-ил)-λ⁴-сульфанилиден]ацетамид



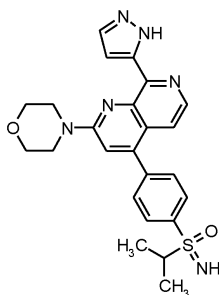
В атмосфере аргона раствор 39 мг (0.35 ммоль) 2,2,2-трифторацетамида в 0.13 мл ТГФ по каплям добавляли к раствору 22 мг (0.23 ммоль) трет-бутилата натрия в 0.19 мл ТГФ таким образом, что температура смеси оставалась ниже 10°C. Вслед за этим к перемешиваемой смеси по каплям добавляли свежеприготовленный раствор 43 мг (0.15 ммоль) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина в 0.19 мл ТГФ таким образом, что температура смеси оставалась ниже 10°C. Затем смесь перемешивали в течение 10 мин при 10°C. В заключение к перемешиваемой смеси по каплям добавляли раствор 120 мг (0.23 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-4-[4-(пропан-2-илсульфанил)фенил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 0.23 мл ТГФ таким образом, что температура смеси оставалась ниже 10°C. Смесь перемешивали в течение 80 мин при 10°C и затем при комнатной температуре в течение ночи. Загрузку разбавляли 0.5 мл толуола при охлаждении и добавляли водный раствор 29 мг (0.23 ммоль) сульфита натрия в 0.9 мл воды таким образом, что температура смеси оставалась ниже 15°C. Загрузку три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водным раствором хлорида натрия, фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) с получением 28 мг целевого продукта, содержащего незначительное количество примесей.

Стадия с). 4-[4-(S-Изопропилсульфонимидоил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



28 мг (0.035 ммоль) 2,2,2-трифтор-N-[(4-{2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} фенил)(пропан-2-ил)-λ⁴-сульфанилиден]ацетамида растворяли в 0.87 мл метанола. К этому раствору добавляли 0.31 мл воды. Значение pH довели до 10.5 путем добавления водного раствора гидроксида калия (25%). Добавляли 23 мг (0.038 ммоль) оксона® и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество - 23 мг (0.038 ммоль) оксона®. Значение pH довели до 10.5 путем добавления водного раствора гидроксида калия (25%). Загрузку перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Значение pH довели до 10.5 путем добавления водного раствора гидроксида калия (25%) и загрузку перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Загрузку фильтровали и значение pH фильтрата довели до 6-7 путем добавления 1н. водного раствора хлороводорода. Смесь разбавляли водным раствором хлорида натрия и экстрагировали с помощью ДХМ (2х). Объединенные органические фазы промывали водным раствором сульфита натрия (10%), фильтровали с использованием фильтра Ватмана, и концентрировали с получением 21 мг сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия d). 2-(Морфолин-4-ил)-4-{4-[S-(пропан-2-ил)сульфонимидоил]фенил}-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



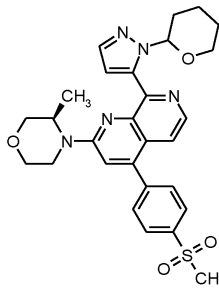
0.04 мл (0.11 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 21 мг сырого 2-(морфолин-4-ил)-4-{4-[S-(пропан-2-ил)сульфонимидоил]фенил}-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 0.18 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 4 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.22 (6H), 3.35 (1H), 3.81 (8H), 4.30 (1H), 7.36 (1H), 7.44 (1H), 7.57 (1H), 7.65 (1H), 7.82 (2H), 8.05 (2H), 8.35 (1H), 13.43 (1H).

Пример 26.

4-(4-Метансульфонилфенил)-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

Стадия а). 4-(4-Метансульфонилфенил)-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин

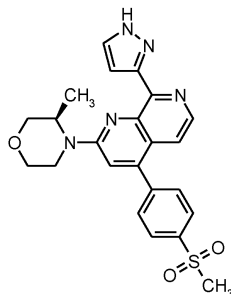


Под аргоном отвешивали 120 мг (227 мкмоль) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 76 мг (0.38 ммоль) 4-(метансульфонил)фенилбороновой кислоты, 18 мг (22.7 мкмоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)×дихлорметана и 296 мг (0.91 ммоль) карбоната цезия и растворяли в 1.5 мл абсолютного 1,4-диоксана. Смесь три раза дегазировали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Наблюдение за ходом реакции осуществляли с помощью ЖХ/МС. Поскольку превращение было неполным, к реакционному раствору добавляли еще 52 мг 4-(метансульфонил)фенилбороновой кислоты, 18 мг [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)×дихлорметана и 296 мг карбоната цезия и смесь перемешивали при 90°C в течение 20 ч. При пониженном давлении смесь концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (40 г, 50 мкм); дихлорметан/метанол от 98:2 до 95:5]. Получали 79 мг (65% от теории) 4-(4-метансульфонилфенил)-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.34 (3H), 1.48-1.74 (3H), 2.08-2.11 (2H), 2.56 (1H), 3.19 (3H), 3.34 (1H), 3.46 (1H), 3.59 (1H), 3.71-3.84 (3H), 3.94 (1H), 4.02-4.24 (2H), 4.44 (1H), 6.08 (1H), 6.98 (1H), 7.01 (1H), 7.69-7.72 (3H), 8.14 (2H), 8.40 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 3.46 мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) m/z = 534.3 [M+H]⁺.

Стадия b). 4-(4-Метансульфонилфенил)-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



79 мг (0.15 ммоль) 4-(4-метансульфонилфенил)-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина растворяли в 5 мл метанола, добавляли 1 мл 2н. хлористоводородной кислоты (2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч ЖХ/МС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении удаляли метанол и остаток доводили до pH 7, использовали насыщенный раствор бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали пять раз, используя в каждом случае 10 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток промывали два раза, используя в каждом случае 4 мл метанола, отфильтровывали и сушили. Это давало 44 мг (66% от теории) 4-(4-метансульфонилфенил)-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

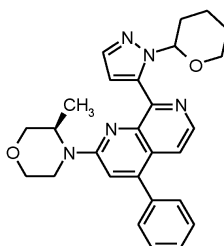
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.31 (3H), 3.33 (3H), 3.32-3.40 (1H), 3.57 (1H), 3.72 (1H), 3.83 (1H), 4.05 (1H), 4.24 (1H), 4.66 (1H), 7.35 (1H), 7.43 (1H), 7.50 (1H), 7.61 (1H), 7.87 (2H), 8.13 (2H), 8.33 (1H), 13.4 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 2.88 мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) m/z = 450.2 [M+H]⁺.

Пример 27.

2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-4-фенил-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

Стадия а). 2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-4-фенил-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин

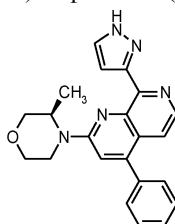


Под аргоном отweighивали 120 мг (227 мкмоль) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 46 мг (0.38 ммоль) бензолбороновой кислоты, 18 мг (0.0227 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II)× дихлорметана и 296 мг (0.91 ммоль) карбоната цезия и растворяли в 1.5 мл абсолютного 1,4-диоксана. Смесь три раза дегазировали и перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Наблюдение за ходом реакции осуществляли с помощью ЖХ/МС. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (40 г, 50 мкм); дихлорметан/метанол от 98:2 до 95:5]. Это давало 90 мг (87% от теории) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-4-фенил-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.33 (3H), 1.48-1.51 (1H), 1.62-1.77 (2H), 2.07-2.10 (2H), 2.56 (1H), 3.32 (1H), 3.46 (1H), 3.58 (1H), 3.69-3.83 (2H), 3.94-3.98 (1H), 4.03-4.52 (3H), 6.05 (1H), 6.97 (1H), 7.02 (1H), 7.47-7.56 (6H), 7.71 (1H), 8.38 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 3.89 мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) m/z = 456.3 [M+H]⁺.

Стадия б). 2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-4-фенил-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



90 мг (0.20 ммоль) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-4-фенил-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина растворяли в 5 мл метанола, добавляли 1 мл 2н. хлористоводородной кислоты (2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч ЖХ/МС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении удаляли метанол и остаток доводили до pH 7, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали пять раз, используя в каждом случае 10 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток два раза хроматографировали [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); дихлорметан/метанол 96:4]. Это давало 52 мг (71% от теории) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-4-фенил-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.46 (3H), 3.57 (1H), 3.72 (1H), 3.84-3.94 (2H), 4.04 (1H), 4.17 (1H), 4.46 (1H), 7.14 (1H), 7.32 (1H), 7.43 (1H), 7.47-7.58 (5H), 7.72 (1H), 8.38 (1H).

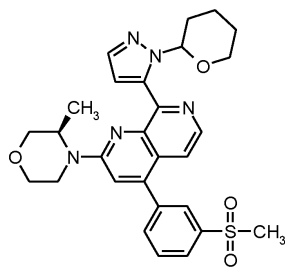
¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 13.6, 40.6, 48.6, 66.7, 71.1, 106.3, 113.5, 117.8, 126.9, 120.8, 129.0, 129.2, 137.2, 140.1, 140.4, 140.5, 143.0, 144.7, 149.9, 156.8.

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 3.32$ мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) $m/z = 372.2$ $[M+H]^+$.

Пример 28.

4-(3-Метансульфонилфенил)-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

Стадия а). 4-(3-Метансульфонилфенил)-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин

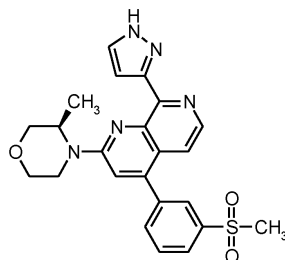


Под аргоном отвешивали 120 мг (227 мкмоль) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 76 мг (0.38 ммоль) 3-(метансульфонил)фенилбороновой кислоты, 18 мг (22.7 мкмоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)×дихлорметана и 296 мг (0.91 ммоль) карбоната цезия и растворяли в 1.5 мл абсолютного 1,4-диоксана. Смесь три раза дегазировали и перемешивали при 90°C в течение 90 мин. Наблюдение за ходом реакции осуществляли с помощью ЖХ/МС. При пониженном давлении смесь концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); дихлорметан/метанол 98:2]. Это давало 72 мг (60% от теории) 4-(3-метансульфонилфенил)-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.32-1.37 (3H), 1.49-1.69 (1H), 1.69 (2H), 2.09 (2H), 2.55 (1H), 2.68 (3H), 3.27-3.39 (1H), 3.47 (1H), 3.59 (1H), 3.77 (2H), 3.94-4.48 (4H), 6.10 (1H), 6.93-6.95 (1H), 7.02-7.08 (1H), 7.20-7.25 (1H), 7.42 (1H), 7.71-7.79 (3H), 8.32-8.35 (2H).

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 3.43$ мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) $m/z = 534.3$ $[M+H]^+$.

Стадия б). 4-(3-Метансульфонилфенил)-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



72 мг (0.13 ммоль) 4-(3-метансульфонилфенил)-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина растворяли в 5 мл метанола, добавляли 1 мл 2н. хлористоводородной кислоты (2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч ЖХ/МС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении удаляли метанол и остаток доводили до pH 7, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали пять раз, используя в каждом случае 10 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток два раза хроматографировали [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); дихлорметан/метанол 96:4]. Это давало 37 мг (61% от теории) 4-(3-метансульфонилфенил)-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде оранжевого твердого вещества.

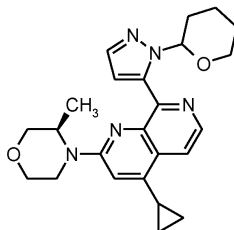
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.46 (3H), 2.66 (3H), 3.58 (1H), 3.72 (1H), 3.83-3.92 (2H), 4.04-4.20 (2H), 4.39 (1H), 6.91 (1H), 7.33-7.37 (2H), 7.42 (1H), 7.73-7.80 (3H), 8.33 (2H).

ЖХ-МС (метод 1): $R_t = 2.80$ мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) $m/z = 450.2$ $[M+H]^+$.

Пример 29.

4-Циклопропил-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-3-ил)-[1,7]-нафтиридин.

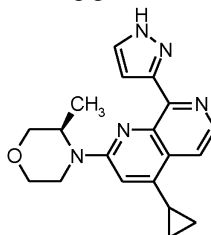
Стадия а). 4-Циклопропил-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



Под аргонном 82 мг (0.1 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 652 мг (2.0 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 264 мг (0.5 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 86 мг (1 ммоль) 2-циклопропил-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолана в 5 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта реакции [Puri-Flash, силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 100 мг (48% от теории) 4-циклопропил-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 6.9, 7.0, 12.5, 13.5, 22.8, 25.0, 30.0, 39.4, 39.7, 47.1, 47.7, 66.9, 67.0, 67.6, 71.1, 84.8, 108.8, 110.2, 116.6, 128.0, 128.1, 138.5, 138.6, 139.0, 139.1, 140.3, 141.7, 148.2, 149.6, 156.6, 156.7.

Стадия b). 4-Циклопропил-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-3-ил)-[1,7]-нафтиридин



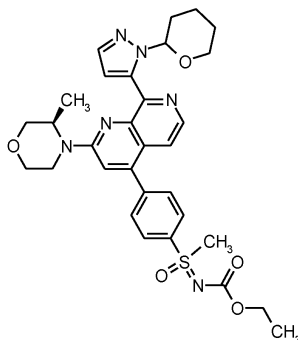
100 мг (0.24 ммоль) 4-циклопропил-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина растворяли в 5 мл метанола и добавляли 1 мл (2 ммоль) 2н. хлористоводородной кислоты. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Метанол отгоняли при пониженном давлении и pH остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [Puri-Flash, силикагель 60 (12 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 70 мг (88% от теории) 4-циклопропил-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 74-76°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 0.78-0.82 (2H), 1.14-1.17 (2H), 1.38-1.40 (3H), 2.24-2.28 (1H), 3.46-3.52 (1H), 3.64-3.71 (1H), 3.80-3.96 (3H), 4.11-4.15 (1H), 4.37-4.39 (1H), 6.86 (1H), 7.26-7.26 (1H), 7.68-7.69 (1H), 7.81-7.83 (1H), 8.44-8.45 (1H).

Пример 30.

4-[2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-(2H-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-S-метилсульфоксимид.

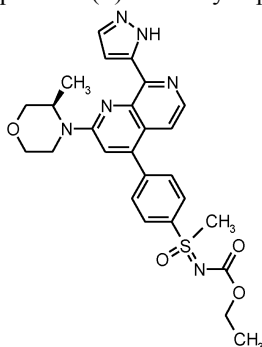
Стадия а). 4-[2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимид



Под аргонем 48 мг (0.06 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 761 мг (2.34 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 308 мг (0.58 ммоль) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 413 мг (1.17 ммоль) пинаколового сложного эфира в 7.5 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта реакции [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 245 мг (69% от теории) 4-[2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида в виде желтой пены.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 605.3, R_t = 3.52 мин.

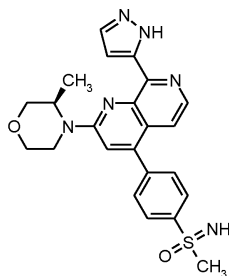
Стадия б). 4-[2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-(S)-метилсульфоксимид



240 мг (0.40 ммоль) 4-[2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида растворяли в 10 мл этанола и добавляли 4 мл (8 ммоль) 2Н. хлористоводородной кислоты. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении отгоняли этанол и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Это давало 200 мг (97% от теории) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрила в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 521.3, R_t = 3.00 мин.

Стадия с). 4-[2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-S-метилсульфоксимид



170 мг (0.33 ммоль) 4-[2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-S-метилсульфоксимида суспендировали в 5 мл метилата натрия (33%), и смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Для выделения продукта реакции добавляли 20 мл воды и смесь затем три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Образовавшееся твердое вещество растирали с 5 мл метанола, отфильтровывали и сушили. Это давало 88 мг (57% от теории) 4-[2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-S-метилсульфоксимида в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 233-236°C.

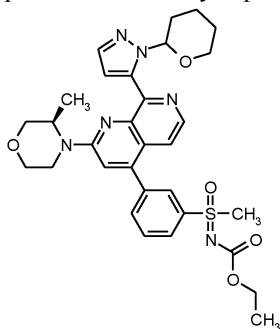
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.30-1.32 (3H), 3.17 (3H), 3.54 (1H), 3.55-3.57 (1H), 3.70-3.73 (1H), 3.81-3.84 (1H), 4.22-4.25 (1H), 4.35 (1H), 7.35-7.36 (1H), 7.42 (1H), 7.48 (1H), 7.65 (1H), 7.80-7.82 (2H), 8.12-8.14 (2H), 8.33-8.34 (1H), 13.40 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 449.3, R_t = 2.69 мин.

Пример 31.

3-[2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-S-метилсульфоксимида

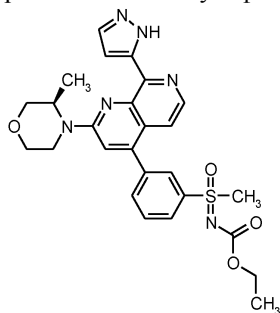
Стадия а). 3-[2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида



Под аргонем 48 мг (0.06 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 761 мг (2.34 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 308 мг (0.58 ммоль) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 413 мг (1.17 ммоль) пинаколового сложного эфира в 7.5 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта реакции [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 289 мг (82% от теории) 3-[2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида в виде желтого масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 605.3, R_t = 3.56 мин.

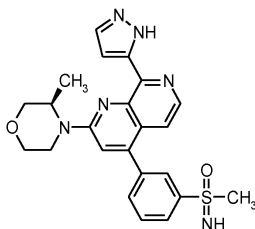
Стадия б). 4-[2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида



280 мг (0.46 ммоль) 3-[2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида растворяли в 10 мл этанола и добавляли 4 мл (10 ммоль) 2н. хлористоводородной кислоты. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении отгоняли этанол и pH остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 220 мг (91% от теории) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрила в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 521.3, R_t = 3.04 мин.

Стадия с). 3-[2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-S-метилсульфоксимида



210 мг (0.40 ммоль) 4-[2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимида суспендировали в 5 мл метилата натрия (33%) и смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Для выделения продукта реакции добавляли 20 мл воды и смесь затем три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлор-

метана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Это давало 165 мг (91% от теории) 3-[2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-S-метилсульфоксимида в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 79-81°C.

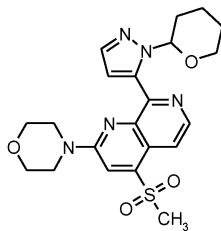
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.30-1.32 (3H), 3.18 (3H), 3.57-3.58 (1H), 3.71-3.75 (1H), 3.82-3.85 (1H), 4.03-4.06 (1H), 4.21-4.24 (1H), 4.34 (1H), 4.67-4.68 (1H), 7.35-7.36 (1H), 7.42 (1H), 7.48 (1H), 7.65 (1H), 7.80-7.82 (2H), 8.12-8.14 (2H), 8.33-8.34 (1H), 13.40 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 449.3, R_t = 2.69 мин.

Пример 32.

4-Метансульфонил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин.

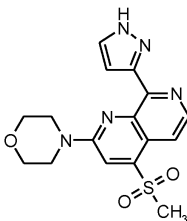
Стадия а). 4-Метансульфонил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



Раствор 500 мг (1.25 ммоль) 4-хлор-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина, 140 мг (1.38 ммоль) метансульфина натрия, 45 мг (0.13 ммоль) трифторметансульфоната меди(II) и 29 мг (0.25 ммоль) (±)-транс-1,2-диаминоциклогексана в 5 мл диметилсульфоксида перемешивали при 100°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли 20 мл воды. Полученное в результате выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии [Puri-Flash, силикагель 60 (40 г, 30 мкм), дихлорметан/метанол 1:1 (300 мл)]. Таким путем 4-метансульфонил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин получали в виде желтого твердого вещества с выходом 300 мг (54% от теории).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 444.3, R_t = 3.24 мин.

Стадия б). 4-Метансульфонил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



300 мг (0.67 ммоль) 4-метансульфонил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина растворяли в 5 мл метанола и добавляли 1 мл (4 ммоль) 2Н. хлористоводородной кислоты. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Метанол отгоняли при пониженном давлении и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Твердый остаток растирали с 5 мл метанола, отфильтровывали и сушили. Это давало 146 мг (60% от теории) 4-метансульфонил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 271-273°C.

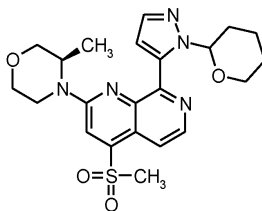
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.48 (3H), 3.80 (8H), 7.35 (1H), 7.65 (1H), 7.93 (1H), 8.14-8.16 (1H), 8.49-8.50 (1H), 13.43 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 360.2, R_t = 2.78 мин.

Пример 33.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(метилсульфонил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(метилсульфонил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин

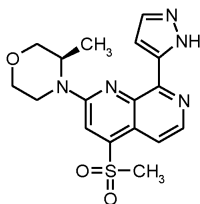


4-Хлор-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин (50 мг, 0.12 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (4 мл). Добавляли натриевую соль метансульфиновой кислоты (25 мг, 0.24 ммоль, 2 экв.) и DMAP (1.5 мг, 0.012 ммоль, 0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 120°C. После охлаждения до к.т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиент: от 100% гексана до 100% EtOAc). Целевой продукт получали с выходом 74% (46 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. = 1.24 (3H), 1.39-1.65 (3H), 1.89-2.03 (2H), 2.34-2.43 (1H), 3.20-3.29 (1H), 3.41-3.54 (5H), 3.58-3.73 (2H), 3.77 (1H), 3.94-4.01 (1H), 4.12 (1H), 4.45-4.56 (1H), 5.97-6.08 (1H), 6.89 (1H), 7.64 (1H), 7.84 (1H), 8.19 (1H), 8.54 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z: [M+H]⁺ = 458, R_t = 1.01 мин.

Стадия б). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(метилсульфонил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(метилсульфонил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин (38 мг, 0.084 ммоль, 1 экв.) растворяли в CH₂Cl₂ (1.5 мл) и H₂O (1 мл). Добавляли муравьиную кислоту (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Смесь затем гасили насыщ. раствором NaHCO₃ и водную фазу три раза экстрагировали CH₂Cl₂. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиент: от 100% hex до 100% EtOAc до EtOAc/EtOH 8/2). Целевое соединение получали с выходом 85%.

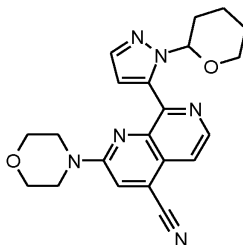
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. = 1.32 (3H), 3.36-3.46 (1H), 3.49 (3H), 3.57 (1H), 3.71 (1H), 3.84 (1H), 4.06 (1H), 4.17 (1H), 4.57-4.66 (1H), 7.37 (1H), 7.63-7.66 (1H), 7.88 (1H), 8.14 (1H), 8.49 (1H), 13.46 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z: [M+H]⁺ = 374, R_t = 0.81 мин.

Пример 34.

2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрил.

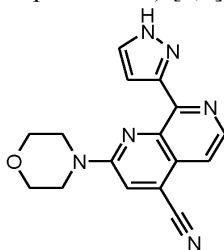
Стадия а). 2-(Морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрил



Под аргоном 34 мг (0.029 ммоль) тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) добавляли к суспензии 500 мг (0.97 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 43 мг (0.37 ммоль) цианида цинка в 5 мл абсолютного диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 1 ч. К смеси добавляли 30 мл раствора бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 40 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток растирали с 10 мл этилацетата, отфильтровывали и затем сушили. Это давало 260 мг (68% от теории) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрила в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 391.3, R_t = 3.44 мин.

Стадия б). 2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрил



Каплю воды и 2 мл (26 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 100 мг (0.26 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрила. Через 16 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Трифторуксусную кислоту отгоняли при пониженном давлении и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток растирали с 5 мл хлороформа, отфильтровывали и затем сушили. Это давало 30 мг (38% от теории) 2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрила в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 256-258°C.

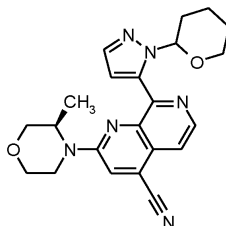
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 3.79 (8Н), 7.36 (1Н), 7.65-7.66 (1Н), 7.68-7.69 (1Н), 8.28 (1Н), 8.49-8.51 (1Н), 13.42 (1Н).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306.1$, $R_t = 2.93$ мин.

Пример 35.

2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрил.

Стадия а). 2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрил

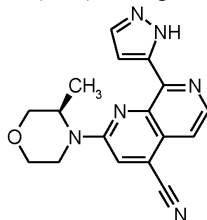


Под аргонем 4 мг (0.004 ммоль) тетракис-(трифенилфосфин)палладия(0) добавляли к суспензии 60 мг (0.114 ммоль) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 14 мг (0.114 ммоль) цианида цинка в 2 мл абсолютного диметилформаида. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 мин. Для выделения продукта реакции к реакционной смеси добавляли смесь 25 мл воды и 25 мл раствора аммиака с концентрацией 50%.

Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали с отсасыванием и промывали 10 мл воды. Твердое вещество затем сушили при пониженном давлении. 35 мг (76% от теории) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрила получали в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405.3$, $R_t = 3.53$ мин.

Стадия б). 2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрил



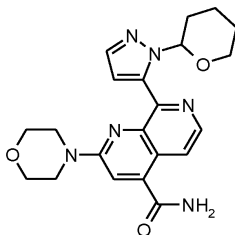
1 мл (2 ммоль) 2Н. хлористоводородной кислоты добавляли к раствору 35 мг (0.087 ммоль) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрила в 2 мл метанола. Раствор перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Через 18 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Метанол отгоняли при пониженном давлении и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. В осадок выпадало твердое вещество; его отделяли и промывали 10 мл воды. Твердое вещество затем сушили при пониженном давлении. Это давало 18 мг (58% от теории) 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрила в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.2$, $R_t = 3.08$ мин.

Пример 36.

2-Морфолин-4-ил-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамид

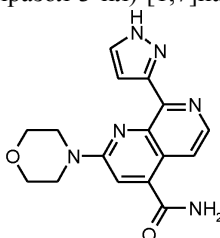
Стадия а). 2-Морфолин-4-ил-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамид



47 мг (0.85 ммоль) гидроксида калия в капле воды добавляли к суспензии 300 мг (0.77 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрила в 15 мл изопропанола, и смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Растворитель отгоняли и остаток использовали без дополнительной очистки для удаления защитной группы. Это давало 2-морфолин-4-ил-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамид в виде желтого твердого вещества с выходом 314 мг (100% от теории).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: $[M+H]^+ = 409.3$, $R_t = 2.62$ мин.

Стадия b). 2-Морфолин-4-ил-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамид



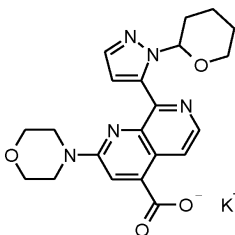
Каплю воды и 1 мл (13 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 95 мг (0.23 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамид. Через 2 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Трифторуксусную кислоту отгоняли при пониженном давлении и pH остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали с отсасыванием и сушили. Продукт хроматографировали [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ/метанол (1:1, 300 мл)]. Это давало 20 мг (25% от теории) 2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 282-285°C.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.79 (8H), 7.36 (1H), 7.61 (2H), 7.83-7.84 (1H), 7.89 (1H), 8.23 (1H), 8.37-8.39 (1H), 13.36 (1H).

Пример 37.

4-Метансульфонилметил-2-морфолин-4-ил-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

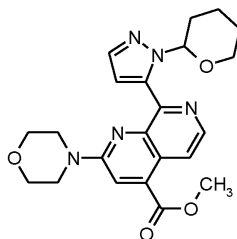
Стадия а). Калий 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилат



3.3 г (8.45 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбонитрила суспендировали в 33 мл 2-метоксиэтанола, добавляли 1.4 г (25.4 ммоль) гидроксида калия в 772 мкл воды и смесь перемешивали при 150°C в течение 7 ч. Поскольку превращение было еще не полным, смесь перемешивали при 130°C в течение дополнительных 14 ч. Для выделения продукта реакции большую часть растворителя удаляли. Остаток растирали с 10 мл изопропанола и 50 мл диэтилового эфира. Полученное в результате выпавшее в осадок желтое твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении. Это давало 2.74 г (72% от теории) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилата калия в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: $[M+H]^+ = 410.3$, $R_t = 3.03$ мин.

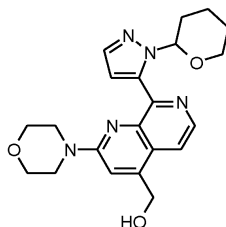
Стадия b). Метил 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксилат



630 мг (1.41 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксилата калия суспендировали в 10 мл тетрагидрофурана, добавляли 459 мг (1.41 ммоль) карбоната цезия и 102 мкл (1.69 ммоль) метилиодида и смесь перемешивали при 80°C в течение 32 ч. Для выделения продукта реакцию большую часть растворителя удаляли. К остатку добавляли 20 мл воды, и смесь три раза экстрагировали, используя в каждом случае 30 мл хлороформа. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Это давало 405 мг (68% от теории) метил 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 424.4$, $R_t = 3.50$ мин.

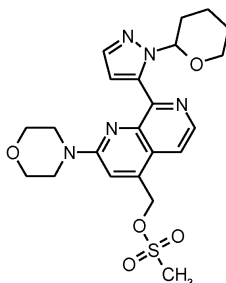
Стадия c). {2-(Морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}метанол



При 0°C и в атмосфере аргона, 178 мг (4.68 ммоль) алюмогидрида лития добавляли к раствору 660 мг (1.56 ммоль) метил 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксилата в 16 мл абсолютного тетрагидрофурана, и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. При охлаждении льдом к реакционной смеси добавляли 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония и смесь затем три раза экстрагировали, используя в каждом случае 30 мл хлороформа. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Это давало 570 мг (93% от теории) {2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}метанола в виде сырого продукта. Последний состоял из двух соединений. В соответствии со спектром 1H ЯМР этот сырой продукт содержал 30% {2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}метанола и 70% соединения, имеющего две дополнительные единицы массы. Разделить данные два продукта с помощью хроматографии не представлялось возможным, и поэтому их использовали в виде сырого продукта на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 396.3$, $R_t = 2.95$ мин.

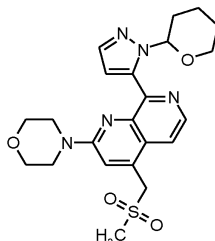
Стадия d). 2-(Морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-илметил метансульфонат



Под аргоном и при 10°C, 56 мкл (0.72 ммоль) метансульфонилхлорида по каплям добавляли к раствору 260 мг (0.66 ммоль) {2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}метанола и 119 мкл (0.86 ммоль) триэтиламина в 10 мл абсолютного тетрагидрофурана, и смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это давало 311 мг (100% от теории) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-илметил метансульфоната в виде коричневого твердого вещества. Этот сырой продукт использовали для следующего синтеза без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 474.3$, $R_t = 3.24$ мин.

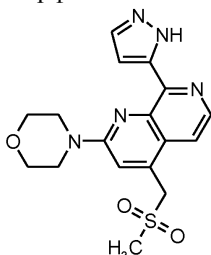
Стадия е). 4-Метансульфонилметил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



Метилсульфинат натрия добавляли небольшими порциями к раствору 311 мг (0.66 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-илметил метансульфоната в 10 мл абсолютного диметилсульфоксида, и смесь затем перемешивали при 120°C в течение 20 мин. Смесь разбавляли 10 мл воды и затем три раза экстрагировали, используя в каждом случае 10 мл дихлорметана. Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали [Puri-Flash, силикагель 60 (25 г, 30 мкм); дихлорметан/метанол 95:5]. Это давало 80 мг (27% от теории) 4-метансульфонилметил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 458.3$, $R_t = 2.89$ мин.

Стадия f). 4-Метансульфонилметил-2-морфолин-4-ил-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин

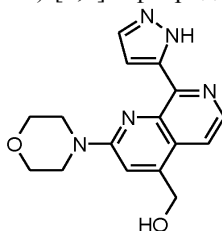


30 мг (0.07 ммоль) 4-метансульфонилметил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина растворяли в 1 мл метанола и добавляли 0.5 мл (1 ммоль) 2н. хлористоводородной кислоты. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Метанол отгоняли при пониженном давлении и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Полученное в результате выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении. Это давало 24 мг (98% от теории) 4-метансульфонилметил-2-морфолин-4-ил-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 272-274°C.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 3.10 (3H), 3.74-3.81 (8H), 5.00 (2H), 7.36 (1H), 7.64 (2H), 7.94 (1H), 8.40 (3H), 13.31 (1H).

Пример 38.

[2-(Морфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил]метанол



50 мг (0.126 ммоль) [2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил]метанола растворяли в 1 мл метанола и добавляли 0.5 мл (1 ммоль) 2н. хлористоводородной кислоты. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Метанол отгоняли при пониженном давлении и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 10 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на Flashmaster [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); дихлорметан/метанол 95:5]. Это давало 20 мг (51% от теории) [2-(морфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ил]метанола в виде желтого твердого вещества.

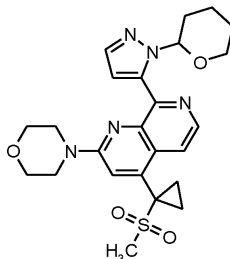
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 3.81 (8H), 4.95 (2H), 7.47-7.48 (1H), 7.68 (1H), 7.89-7.92 (2H), 8.35-8.36 (1H), 13.31 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 312.2$, $R_t = 2.31$ мин.

Пример 39.

4-(1-Метансульфонилциклопропил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

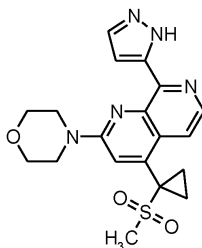
Стадия а). 4-(1-Метансульфонилциклопропил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



330 мкл раствора гидроксида натрия концентрацией 50% добавляли к раствору 150 мг (0.328 ммоль) 4-метансульфонилметил-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина, 28 мкл (0.319 ммоль) 1,2-дибромэтана и 10 мг (0.032 ммоль) бромида тетрабутиламмония в 960 мкл абсолютного тетрагидрофурана, и смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Цвет суспензии изменился от темно-зеленого до темно-коричневого. Добавляли еще 28 мкл (0.319 ммоль) 1,2-дибромэтана, 10 мг (0.032 ммоль) бромида тетрабутиламмония и 330 мкл раствора гидроксида натрия концентрацией 50%, и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь добавляли 10 мл воды и затем три раза экстрагировали, используя в каждом случае 10 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали два раза с помощью колоночной хроматографии на Flashmaster [силикагель 60 (2×25 г, 30 мкм), дихлорметан/метанол 95:5]. Это давало 23 мг (15% от теории) 4-(1-метансульфонилциклопропил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Твердое вещество, которое было загрязнено, использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: $[M+H]^+$ = 484.2, R_t = 2.75 мин.

Стадия б). 4-(1-Метансульфонилциклопропил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



0.5 мл (1 ммоль) 2Н. хлористоводородной кислоты добавляли к раствору 23 мг (0.048 ммоль) 4-(1-метансульфонилциклопропил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в 1 мл метанола. Раствор перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Через 18 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Метанол отгоняли при пониженном давлении и pH остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 10 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Это давало 18 мг (85% от теории) 4-(1-метансульфонилциклопропил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(2Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 220-234°C.

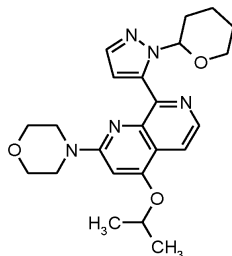
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 1.39-2.09 (4Н), 3.06 (3Н), 3.79-3.80 (8Н), 7.36 (1Н), 7.61 (1Н), 7.82-7.88 (2Н), 8.39-8.41 (1Н), 13.36 (1Н).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: $[M+H]^+$ = 400.30, R_t = 2.21 мин.

Пример 40.

4-Изопропокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

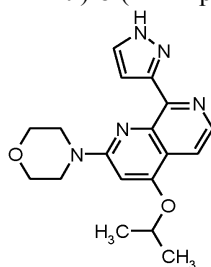
Стадия а). 4-Изопропокси-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



44 мг (0.31 ммоль) карбоната калия добавляли к раствору 100 мг (0.26 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ола и 45 мг (0.26 ммоль) 2-йодпропана в 6 мл сухого ацетонитрила (MeCN). Суспензию перемешивали при 85°C в течение 7 ч. Наблюдение за ходом реакции осуществляли с помощью ЖХМС. Растворитель удаляли и остаток, который оставался, хроматографировали [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 90 мг (81% от теории) 4-изопропокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 424.3, R_t = 3.66 мин.

Стадия б). 4-Изопропокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Каплю воды и 1 мл (13 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 80 мг (0.19 ммоль) 4-изопропокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина. Через 10 мин ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении удаляли трифторуксусную кислоту и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 40 мг (59% от теории) 4-изопропокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтой пены. Т.пл. 73-74°C.

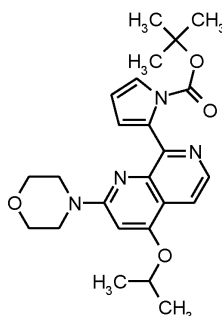
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.48 (6H), 3.64-3.67 (4H), 3.89-3.92 (4H), 4.75-4.78 (1H), 6.37 (1H), 7.23 (1H), 7.67 (1H), 7.71 (1H), 8.38 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 340.3, R_t = 2.95 мин.

Пример 41.

2-(Морфолин-4-ил)-4-(пропан-2-илокси)-8-(1Н-пиррол-2-ил)-1,7-нафтиридин.

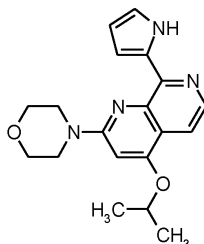
Стадия а). трет-Бутил 2-[2-(морфолин-4-ил)-4-(пропан-2-илокси)-1,7-нафтиридин-8-ил]-1Н-пиррол-1-карбоксилат



Под аргонем 20 мг (0.024 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) добавляли к смеси 75 мг (0.24 ммоль) 8-хлор-2-(морфолин-4-ил)-4-(пропан-2-илокси)-1,7-нафтиридина и 57 мг (0.27 ммоль) [1-(трет-бутоксикарбонил)-1Н-пиррол-2-ил]бороновой кислоты в 2 мл ацетонитрила и 2 мл 2М водного раствора карбоната калия. Смесь перемешивали в микроволновой печи при 130°C в течение 10 мин. После охлаждения добавляли ДХМ и смесь фильтровали с использованием фильтра Ватмана. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью ВЭЖХ разделения (автоматический очиститель: основные условия) с получением 35 мг (0.08 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 0.92 (9H), 1.37 (6H), 3.52 (4H), 3.63 (4H), 5.05 (1H), 6.29 (1H), 6.39 (1H), 6.76 (1H), 7.37 (1H), 7.63 (1H), 8.20 (1H).

Стадия б). 2-(Морфолин-4-ил)-4-(пропан-2-илокси)-8-(1H-пиррол-2-ил)-1,7-нафтиридин



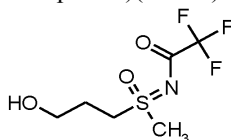
7 мкл (0.096 ммоль) ТФУ добавляли к раствору 9 мг (0.020 ммоль) трет-бутил 2-[2-(морфолин-4-ил)-4-(пропан-2-илокси)-1,7-нафтиридин-8-ил]-1H-пиррол-1-карбоксилата в 2 мл ДХМ и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 150 мин. Добавляли дополнительные 7 мкл (0.096 ммоль) ТФУ и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительные 23 мкл (0.32 ммоль) ТФУ и реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью ДХМ (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением 9 мг (0.027 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.50 (6H), 3.70 (4H), 3.96 (4H), 4.80 (1H), 6.41 (2H), 7.03 (1H), 7.48 (1H), 7.61 (1H), 8.31 (1H), 11.53 (1H).

Пример 42.

4-[3-(S-Метилсульфонимидоил)пропокси]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

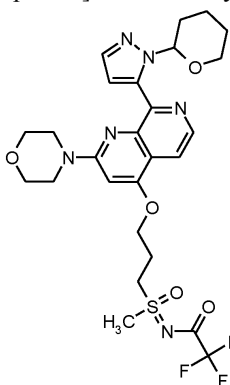
Стадия а). 2,2,2-Трифтор-N-[(3-гидроксипропил)(метил)оксидо- λ^6 -сульфанилиден]ацетамид



Смесь 1.00 г (2.83 ммоль) N-[{3-[(бензилокси)метокси]пропил}(метил)оксидо- λ^6 -сульфанилиден]-2,2,2-трифторацетамида и 0.75 г палладия на угле (10%) в 100 мл этанола перемешивали в атмосфере водорода в течение 90 мин при 80°C. Добавляли 0.50 г палладия на угле (10%) и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч в атмосфере водорода при 80°C. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 0.61 г целевого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

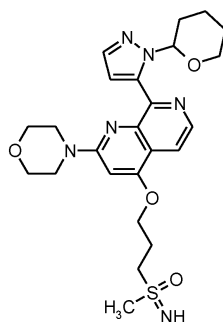
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 2.18 (2H), 3.41 (3H), 3.61 (1H), 3.72 (1H), 3.86 (2H).

Стадия б). 2,2,2-Трифтор-N-{метил[3-(2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил)окси]пропил]оксидо- λ^6 -сульфанилиден}ацетамид



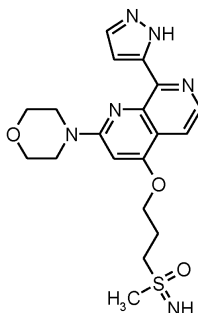
Раствор 26 мкл (0.13 ммоль) диизопропил азодикарбоксилата в 0.1 мл ТГФ по каплям добавляли к смеси 50 мг (0.13 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ола, 28 мг сырого 2,2,2-трифтор-N-[(3-гидроксипропил)(метил)оксидо- λ^6 -сульфанилиден]-ацетамида и 34 мг (0.13 ммоль) трифенилфосфина в 0.5 мл ТГФ и загрузку перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли 94 мг (0.36 ммоль) трифенилфосфина и 71 мкл (0.36 ммоль) диизопропил азодикарбоксилата и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В заключение добавляли 34 мг (0.13 ммоль) трифенилфосфина и 26 мкл (0.13 ммоль) диизопропил азодикарбоксилата и смесь перемешивали в течение 6 ч, после чего ее концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ДХМ до ДХМ/этанол 15%) с получением 34 мг продукта с чистотой приблизительно 70%.

Стадия с). 4-[3-(S-Метилсульфонимидоил)пропокси]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



39 мг (0.29 ммоль) карбоната калия добавляли к раствору 34 мг 2,2,2-трифтор-N-{метил[3-(2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)пропил]-оксидо-λ⁶-сульфанилиден}ацетамида (чистота приблизительно 70%) в 1.2 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Добавляли водный раствор хлорида натрия и смесь экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением 27 мг целевого продукта с чистотой приблизительно 66%.

Стадия d). 4-[3-(S-Метилсульфонимидоил)пропокси]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



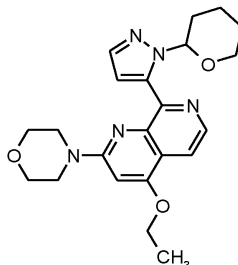
0.06 мл (0.12 ммоль) 2Н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 27 мг 4-[3-(S-метилсульфонимидоил)пропокси]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина (чистота приблизительно 66%) в 0.25 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 3 мг (0.007 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 2.32 (2H), 2.99 (3H), 3.31 (2H), 3.75 (4H), 3.80 (4H), 4.41 (2H), 6.90 (1H), 7.38 (1H), 7.62 (1H), 7.81 (1H), 8.35 (1H), 13.37 (1H).

Пример 43.

4-Этокс-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

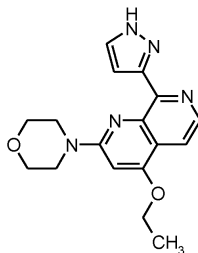
Стадия а). 4-Этокс-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



44 мг (0.31 ммоль) карбоната калия добавляли к раствору 100 мг (0.26 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ола и 21 мкл (0.26 ммоль) йодэтана в 6 мл сухого ацетонитрила (MeCN). Суспензию перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Наблюдение за ходом реакции осуществляли с помощью ЖХМС. Растворитель удаляли и остаток, который оставался, подвергали дальнейшей реакции без очистки.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 410.3, R_t = 3.53 мин.

Стадия б). 4-Этокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Одну каплю воды и 1 мл (13 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 107 мг (0.26 ммоль) 4-этокси-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении удаляли трифторуксусную кислоту и pH остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. К остатку добавляли 5 мл метанола. Полученное в результате выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и затем сушили. Это давало 25 мг (29% от теории) 4-этокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 173-175°C.

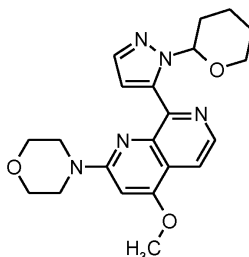
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.57-1.61 (3H), 3.70-3.72 (4H), 3.92-3.95 (4H), 4.22-4.27 (2H), 6.41 (1H), 7.25 (2H), 7.70 (1H), 7.75 (1H), 8.42 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326.3$, $R_t = 2.81$ мин.

Пример 44.

4-Метокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

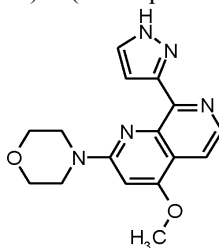
Стадия а). 4-Метокси-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



44 мг (0.31 ммоль) карбоната калия добавляли к раствору 100 мг (0.26 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ола и 32 мкл (0.26 ммоль) метилиодида в 6 мл сухого ацетонитрила. Суспензию перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Наблюдение за ходом реакции осуществляли с помощью ЖХМС. Растворитель удаляли и остаток, который оставался, подвергали дальнейшей реакции без очистки.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396.3$, $R_t = 3.33$ мин.

Стадия б). 4-Метокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Каплю воды и 1 мл (13 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 103 мг (0.26 ммоль) 4-метокси-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина. Через 10 мин ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении удаляли трифторуксусную кислоту и pH остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток растирали с 5 мл метанола. Полученное в результате выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и затем сушили. Это давало 30 мг (35% от теории) 4-метокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 234-235°C.

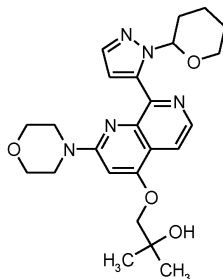
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.67-3.69 (4H), 3.91-3.93 (4H), 4.01 (3H), 6.36 (1H), 7.25 (1H), 7.68 (2H), 8.40 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312.3$, $R_t = 2.60$ мин.

Пример 45.

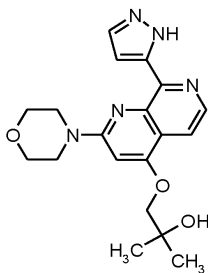
2-Метил-1--{[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]окси}пропан-2-ол.

Стадия а). 2-Метил-1-({2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)пропан-2-ол



87 мг (0.63 ммоль) карбоната калия добавляли к смеси 60 мг (0.16 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ола и 102 мг (0.94 ммоль) 1-хлор-2-метилпропан-2-ола в 5.0 мл этанола и 0.5 мл воды и смесь перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Добавляли 51 мг (0.47 ммоль) 1-хлор-2-метилпропан-2-ола и 44 мг (0.32 ммоль) карбоната калия и смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч при 70°C. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью ДХМ (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 17 мг (0.04 ммоль) целевого продукта.

Стадия b). 2-Метил-1-{{2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}окси}пропан-2-ол

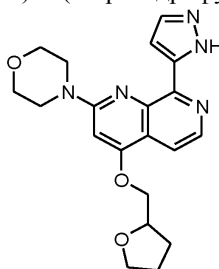


0.04 мл (0.08 ммоль) 2Н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 16 мг 2-метил-1-({2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)-пропан-2-ола в 0.2 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением 5 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.50 (6H), 3.72 (4H), 3.95 (4H), 4.02 (2H), 6.45 (1H), 7.28 (1H), 7.72 (1H), 7.73 (1H), 8.44 (1H),

Пример 46.

2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-4-(тетрагидрофуран-2-илметокси)-1,7-нафтиридин

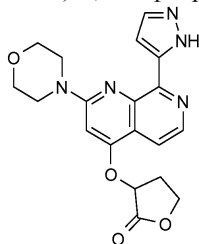


Смесь 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ола (259 мг, 0.43 ммоль), 2-(бромметил)тетрагидрофурана (126 мг, 0.68 ммоль) и карбоната цезия (181 мг, 0.56 ммоль) в ДМФА (1.63 мл) нагревали в запаянной трубке в микроволновой печи при 100°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды, добавляли концентрированный водный раствор HCl (0.49 мл) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток переносили в дихлорметан (10 мл) и воду (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (кислые условия). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 4% (7 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 1.75-2.15 (4H), 3.73-3.88 (10H), 4.25-4.36 (3H), 6.94 (1H), 7.39 (1H), 7.70 (1H), 7.75 (1H), 8.36 (1H), 13.52 (1H).

Пример 47.

3-{[2-(Морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]окси}дигидрофуран-2(3H)-он

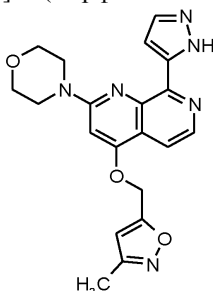


Смесь 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ола (242 мг, 0.40 ммоль), 3-бромдигидрофуран-2(3H)-она (99 мг, 0.60 ммоль) и карбоната цезия (169 мг, 0.52 ммоль) в ДМФА (2 мл) нагревали в запаянной трубке в микроволновой печи при 100°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, добавляли концентрированный водный раствор HCl (0.49 мл) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток переносили в дихлорметан (10 мл) и воду (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (кислые условия). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 4% (7 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 2.91-2.95 (1H), 3.67-3.80 (9H), 4.36 (1H), 4.55 (1H), 5.80 (1H), 7.08 (1H), 7.36 (1H), 7.61 (1H), 7.70 (1H), 8.34 (1H), 13.33 (1H).

Пример 48.

4-[(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)метокси]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

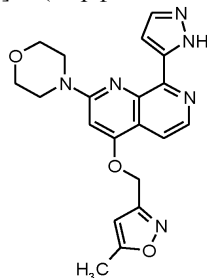


Смесь 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ола (283 мг, 0.47 ммоль), 5-(бромметил)-3-метил-1,2-оксазола (123 мг, 0.70 ммоль) и карбоната цезия (197 мг, 0.61 ммоль) в ДМФА (1.78 мл) нагревали в запаянной трубке в микроволновой печи при 100°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, добавляли концентрированный водный раствор HCl (0.7 мл) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток переносили в дихлорметан (10 мл) и воду (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (кислые условия). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 3% (6 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 2.27 (3H), 3.76 (8H), 5.57 (2H), 6.65 (1H), 7.06 (1H), 7.36 (1H), 7.61 (1H), 7.69 (1H), 8.32 (1H), 13.35 (1H).

Пример 49.

4-[(5-Метил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Смесь 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ола (264 мг, 0.35 ммоль), 3-(бромметил)-5-метил-1,2-оксазола (91 мг, 0.51 ммоль) и карбоната цезия (147 мг,

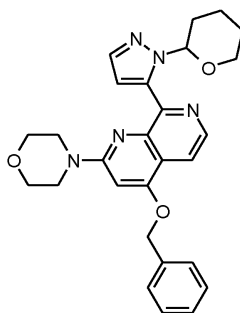
0.45 ммоль) в ДМФА (1.32 мл) нагревали в запаянной трубке в микроволновой печи при 100°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, добавляли концентрированный водный раствор HCl (0.51 мл) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток переносили в дихлорметан (10 мл) и воду (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (кислые условия). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 10 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 2.46 (3H), 3.77 (8H), 5.49 (2H), 6.52 (1H), 7.09 (1H), 7.39 (1H), 7.62 (1H), 7.72 (1H), 8.34 (1H), 13.38 (1H).

Пример 50.

4-Бензилокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

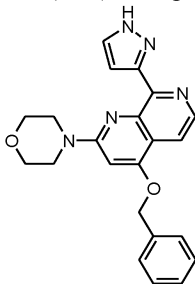
Стадия а). 4-Бензилокси-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



44 мг (0.31 ммоль) карбоната калия добавляли к раствору 100 мг (0.26 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ола, 31 мкл (0.26 ммоль) бензилоксибромида и 4 мг (0.024 ммоль) йодида калия в 6 мл сухого ацетонитрила (MeCN). Суспензию перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Наблюдение за ходом реакции осуществляли с помощью ЖХМС. Растворитель удаляли и остаток, который оставался, хроматографировали [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 90 мг (73% от теории) 4-бензилокси-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 472.3, R_t = 3.86 мин.

Стадия б). 4-Бензилокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Каплю воды и 1 мл (13 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 90 мг (0.19 ммоль) 4-бензилокси-2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина. Через 10 мин ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении удаляли трифторуксусную кислоту и pH остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. К остатку добавляли 5 мл метанола. Полученное в результате выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и затем сушили. Это давало 40 мг (54% от теории) 4-бензилокси-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 217-219°C.

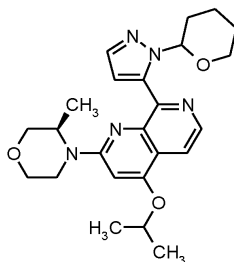
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 3.69-3.71 (t, 4H), 3.92-3.94 (t, 4H), 5.29 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.41-7.51 (m, 6H), 7.70 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 388.3, R_t = 3.23 мин.

Пример 51.

4-Изопропокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

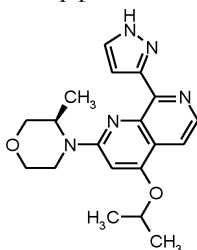
Стадия а). 4-Изопропокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



84 мг (0.61 ммоль) карбоната калия добавляли к раствору 200 мг (0.51 ммоль) 2-[(R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ола и 101 мкл (1.01 ммоль) 2-йодпропана в 4 мл сухого ацетонитрила. Суспензию перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Наблюдение за ходом реакции осуществляли с помощью ЖХМС. Растворитель удаляли и остаток, который оставался, хроматографировали [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 60 мг (27% от теории) 4-изопропокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого масла.

ЖХМС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 438.4$, $R_t = 3.73$ мин.

Стадия б). 4-Изопропокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



80 мг (0.18 ммоль) 4-изопропокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина растворяли в 2 мл метанола и добавляли 2 мл (4 ммоль) 2н. хлористоводородной кислоты. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении отгоняли этанол и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 45 мг (70% от теории) 4-изопропокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 75-77°C.

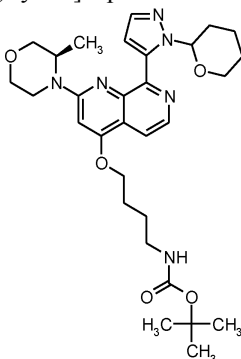
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.38-1.41 (3H), 1.47-1.49 (6H), 3.44-3.51 (1H), 3.65-3.72 (1H), 3.81-3.91 (3H), 4.01-4.15 (1H), 4.30-4.33 (1H), 4.74-4.79 (1H), 6.37 (1H), 7.22 (1H), 7.67-7.68 (1H), 7.70-7.72 (1H), 8.36-8.37 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 354.4$, $R_t = 2.92$ мин.

Пример 52.

трет-Бутил [4-(2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил)окси]бутилкарбамат.

Стадия а). трет-Бутил [4-(2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил)окси]бутилкарбамат



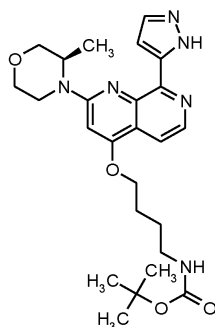
2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ол (0.41 г, 1.0 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (12 мл). К смеси добавляли 4-(Вос-

амино)бутилбромид (0.53 г, 2.1 ммоль, 2 экв.) и K_2CO_3 (0.72 г, 5.2 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Суспензию разбавляли EtOAc и фильтровали. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от Hex/EtOAc 9/1 до 100% EtOAc). Целевой продукт получали с выходом 87% (0.52 г).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. = 1.14-1.24 (3H), 1.38 (9H), 1.41- 1.69 (5H), 1.80-1.90 (2H), 1.99 (2H), 2.30-2.42 (1H), 3.03 (2H), 3.10-3.29 (2H), 3.40 -3.52 (1H), 3.73 (3H), 3.91- 3.99 (1H), 4.12 (1H), 4.27 (2H), 4.45-4.58 (1H), 6.01-6.13 (1H), 6.75 (1H), 6.84-6.95 (2H), 7.60 (1H), 7.75 (1H), 8.35 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 567$, $R_t = 1.31$ мин.

Стадия b). трет-Бутил [4-(2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]окси)бутил]карбамат



трет-Бутил [4-(2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил]окси)бутил]карбамат (20 мг, 0.035 ммоль, 1 экв.) растворяли в CH_2Cl_2 (0.5 мл) и воде (0.5 мл). Добавляли уксусную кислоту (0.12 мл, 1.8 ммоль, 50 экв.). Через 2 ч добавляли муравьиную кислоту (0.10 мл, 2.6 ммоль, 75 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и водную фазу экстрагировали 3 раза CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиент от 1/1 Hex/EtOAc до 100% EtOAc до 9/1 EtOAc/MeOH). Целевой продукт получали с выходом 68% (12 мг).

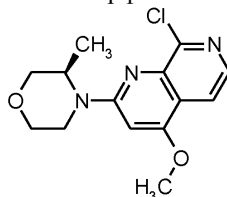
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. = 1.20-1.30 (4H), 1.37 (9H), 1.57-1.67 (2H), 1.80-1.89 (2H), 3.03 (2H), 3.56 (1H), 3.71 (1H), 3.83 (1H), 4.05 (1H), 4.15 (1H), 4.27 (2H), 4.56-4.65 (1H), 6.81 (1H), 6.89 (1H), 7.37 (1H), 7.60 (1H), 7.71 (1H), 8.32 (1H), 13.37 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 483$, $R_t = 0.98$ мин.

Пример 53.

4-Метокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

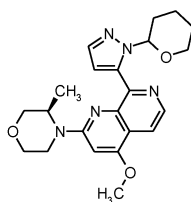
Стадия a). 8-Хлор-4-метокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин



320 мг (2.32 ммоль) карбоната калия добавляли к раствору 540 мг (1.93 ммоль) 8-хлор-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридин-4-ола и 144 мкл (2.32 ммоль) йодметана в 10 мл ацетонитрила. Суспензию перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Для выделения продукта реакции к смеси добавляли 20 мл воды. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 30 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Сырой продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии [Puri-Flash, силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (200 мл)]. Это давало 270 мг (48%) 8-хлор-4-метокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого масла.

ЖХМС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 294.3$, $R_t = 3.43$ мин.

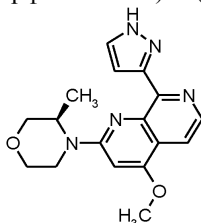
Стадия b). 4-Метокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



Под аргоном 145 мг (0.18 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1) и 1.15 г (3.54 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 260 мг (0.89 ммоль) 8-хлор-4-метокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-[1,7]нафтиридина и 369 мг (1.33 ммоль) 1-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола в 12 мл абсолютного 1,4-диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 6 ч. Коричневый реакционный раствор очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель 60 (30 г); этилацетат (200 мл)]. Таким путем выделяли 360 мг (99% от теории) 4-метокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 410.3$, $R_t = 3.46$ мин.

Стадия с). 4-Метокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



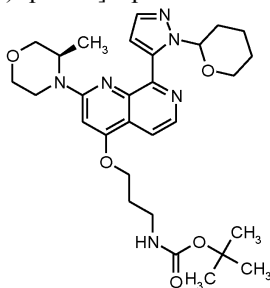
360 мг (0.88 ммоль) 4-изопропокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина растворяли в 10 мл метанола и добавляли 2 мл (4 ммоль) 2Н. хлористоводородной кислоты. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Метанол отгоняли при пониженном давлении и рН остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. К остатку добавляли 5 мл этилацетата. Полученное в результате выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили. Это давало 120 мг (42% от теории) 4-метокси-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина и 100 мг (35% от теории) слегка загрязненного продукта в виде бежевого твердого вещества. Т.пл. 193-195°C.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 1.27-1.29 (3H), 3.31-3.32 (1H), 3.56-3.57 (1H), 3.70-3.73 (1H), 3.82-3.85 (1H), 3.85-4.06 (1H), 4.04 (3H), 4.15-4.17 (1H), 4.61-4.63 (1H), 6.82 (1H), 7.37 (1H), 7.61 (1H), 7.70-7.71 (1H), 8.32-8.33 (1H), 13.36 (1H).

Пример 54.

трет-Бутил [3-({2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)пропил]карбамат.

Стадия а). трет-Бутил [3-({2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)пропил]карбамат

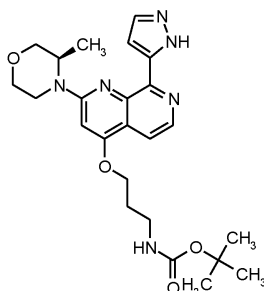


2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ол (0.37 г, 0.93 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (6 мл). К смеси добавляли N-Вос-3-хлорпропиламин (0.36 г, 1.9 ммоль, 2 экв.) и K_2CO_3 (0.64 г, 4.7 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали, твердое вещество промывали CH_2Cl_2 и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент: от 100% гексана до 100% EtOAc). Целевой продукт получали с выходом 70% (0.36 г).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ м.д. = 1.13-1.23 (3H), 1.36 (9H), 1.40-1.64 (3H), 1.89-2.04 (4H), 2.30-2.41 (1H), 3.10-3.29 (4H), 3.40-3.51 (1H), 3.57-3.79 (3H), 3.92-3.99 (1H), 4.07-4.17 (1H), 4.27 (2H), 4.45-4.58 (1H), 6.01-6.13 (1H), 6.71-6.77 (1H), 6.88-6.98 (2H), 7.60 (1H), 7.77 (1H), 8.36 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 553$ $R_t = 1.23$ мин.

Стадия б). трет-Бутил [3-({2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)пропил]карбамат



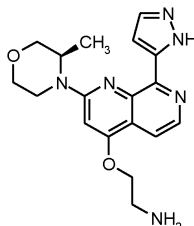
трет-Бутил [3-({2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)пропил]карбамат (20 мг, 0.036 ммоль, 1 экв.) растворяли в CH_2Cl_2 (0.5 мл) и воде (0.5 мл). Добавляли муравьиную кислоту (0.10 мл, 2.7 ммоль, 75 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления насыщ. раствора NaHCO_3 и водную фазу экстрагировали 3 раза CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Целевой продукт получали без дополнительной очистки с выходом 86% (15 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м.д. = 1.26 (3H), 1.36 (9H), 1.93 - 2.02 (2H), 3.18 (2H), 3.25-3.30 (1H), 3.55 (1H), 3.70 (1H), 3.82 (1H), 4.05 (1H), 4.15 (1H), 4.27 (2H), 4.55 - 4.63 (1H), 6.80 (1H), 6.95 (1H), 7.37 (1H), 7.61 (1H), 7.73 (1H), 8.33 (1H), 13.37 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469$, $R_t = 0.96$ мин.

Пример 55.

2-({2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)этанамин



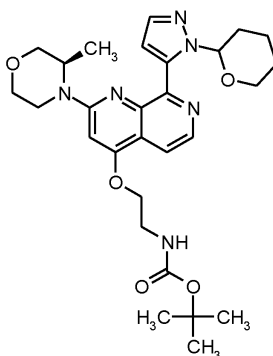
трет-Бутил [2-({2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)этил]карбамат (0.36 г, 0.67 ммоль, 1 экв.) растворяли в CH_2Cl_2 (4.3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (2.6 мл, 33 ммоль, 50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. и гасили насыщ. раствором NaHCO_3 . Водную фазу экстрагировали 3 раза EtOAc и органическую фазу промывали H_2O и насыщ. раствором NaCl . Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиент: от hex/EtOAc 7/3 до 100% EtOAc до EtOAc/EtOH 9/1). Объединенные фракции концентрировали и добавляли EtOH . Суспензию фильтровали и твердое вещество сушили при пониженном давлении. Целевой продукт получали с выходом 11% (26 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м.д. = 1.26 (3H), 3.24-3.31 (1H), 3.55 (1H), 3.67-3.78 (3H), 3.83 (1H), 4.05 (1H), 4.17 (1H), 4.32-4.41 (3H), 4.57-4.67 (1H), 6.85 (1H), 7.37 (1H), 7.60 (1H), 7.75 (1H), 8.33 (1H), 9.77 (1H), 13.37 (1H).

Пример 56.

трет-Бутил [2-({2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)этил]карбамат.

Стадия а). трет-Бутил [2-({2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)этил]карбамат

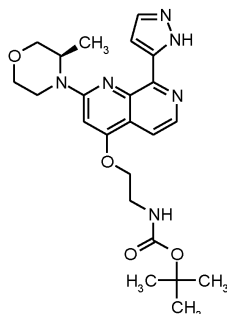


2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ол (0.40 г, 1.0 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (10 мл). Последовательно добавляли K_2CO_3 (0.70 г, 5.0 ммоль, 2 экв.) и трет-бутил (2-бромэтил)карбамат (0.45 г, 2.0 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиент: от Hex/EtOAc 8/2 до hex/EtOAc 1/9). Целевой продукт получали с выходом 84% (0.46 г).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. = 1.19 (3H), 1.32-1.49 (11H), 1.49-1.64 (1H), 1.89-2.04 (2H), 2.30-2.40 (1H), 3.10-3.30 (2H), 3.40-3.51 (3H), 3.73 (3H), 3.90-3.99 (1H), 4.09-4.18 (1H), 4.19-4.23 (2H), 4.47-4.59 (1H), 6.01-6.13 (1H), 6.78 (1H), 6.92 (1H), 7.21 (1H), 7.60 (1H), 7.88 (1H), 8.34 (1H).

ЖХ-МС (метод 3): m/z : $[M+H]^+ = 539$, $R_t = 1.23$ мин.

Стадия b). трет-Бутил [2-(2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]оксиэтил]карбамат

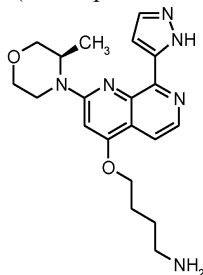


трет-Бутил [2-(2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил]оксиэтил]карбамат (0.10 г, 0.19 ммоль, 1 экв.) растворяли в CH_2Cl_2 (1.2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0.29 мл, 3.7 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. и гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$. Суспензию фильтровали и твердое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиент: от hex/EtOAc 1/1 до 100% EtOAc до 100% EtOH). Целевой продукт получали с выходом 28% (24 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. = 1.26 (3H), 1.39 (9H), 3.24 - 3.30 (1H), 3.46 (2H), 3.52-3.62 (1H), 3.70 (1H), 3.82 (1H), 3.99 - 4.09 (1H), 4.17 (1H), 4.22 (2H), 4.61 (1H), 6.84 (1H), 7.21 (1H), 7.37 (1H), 7.60 (1H), 7.83 (1H), 8.31 (1H), 13.36 (1H).

Пример 57.

4-(2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]оксибутан-1-амин

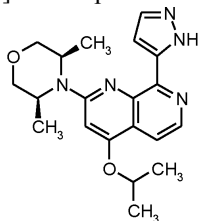


трет-Бутил [4-(2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил]оксибутил]карбамат (0.10 г, 0.18 ммоль, 1 экв.) растворяли в CH_2Cl_2 (1.1 мл) и добавляли ТФУ (0.27 мл, 3.5 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. и гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$. Суспензию фильтровали и твердое вещество сушили при пониженном давлении. Целевой продукт получали без дополнительной очистки с количественным выходом.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. = 1.27 (3H), 1.73-1.84 (2H), 1.88-1.98 (2H), 2.86-2.95 (2H), 3.56 (1H), 3.71 (1H), 3.84 (1H), 4.02-4.10 (1H), 4.15 (1H), 4.30 (2H), 4.61 (1H), 6.82 (1H), 7.37 (1H), 7.57 (1H), 7.61 (2H), 7.71 (1H), 8.33 (1H), 13.36 (1H).

Пример 58.

2-[(3R,5S)-3,5-Диметилморфолин-4-ил]-4-изопропокси-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

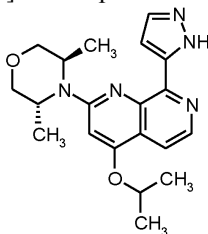


8-Хлор-2-[(3R,5S)-3,5-диметилморфолин-4-ил]-4-изопропокси-1,7-нафтиридин (0.10 г, 0.28 ммоль, 1 экв.) растворяли в DME (3 мл). Последовательно добавляли сложный пинаколовый эфир 1-(2-тетрагидропиранил)-1Н-пиразол-5-бороновой кислоты (0.24 г, 0.84 ммоль, 3 экв.), K_2CO_3 (0.11 г, 0.84 ммоль, 3 экв.), хлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (20 мг, 0.030 ммоль, 0.1 экв.) и H_2O (1.5 мл). Реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении при 130°C в течение 10 мин. Сырую реакцию смесь фильтровали через силиконовый фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ ($H_2O(HCOOH)/CH_3CN$ от 50:50 до 30:70). Очищенный продукт концентрировали при пониженном давлении, растворяли в CH_2Cl_2 и промывали два раза насыщ. раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и концентрировали при пониженном давлении. Целевой продукт получали в виде твердого вещества с выходом 54% (56 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. = 1.37 (6H), 1.41 (6H), 3.69 (2H), 3.88 (2H), 4.50 (2H), 5.07 (1H), 6.70 (1H), 7.36 (1H), 7.60 (1H), 7.69 (1H), 8.29 (1H), 13.38 (1H).

Пример 59.

2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-ил]-4-изопропокси-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

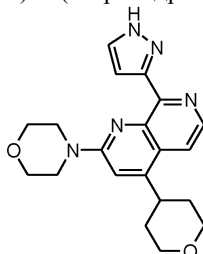


8-Хлор-2-[(3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-ил]-4-изопропокси-1,7-нафтиридин (40 мг, 0.12 ммоль, 1 экв.), сложный пинаколовый эфир 1-(2-тетрагидропиранил)-1Н-пиразол-5-бороновой кислоты (50 мг, 0.18 ммоль, 1.5 экв.), K_2CO_3 (2М в H_2O , 0.18 мл, 0.36 ммоль, 3 экв.) и хлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (8.5 мг, 0.011 ммоль, 0.1 экв.) добавляли последовательно к DME (1.1 мл). Реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении при 130°C в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали через силиконовый фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ ($H_2O(HCOOH)/CH_3CN$ от 48:52 до 68:32). Целевой продукт получали с выходом 20% (9.8 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. = 1.26 (6H), 1.41 (6H), 3.67 (2H), 4.11 (2H), 4.22-4.31 (2H), 4.99-5.09 (1H), 6.83 (1H), 7.44 (1H), 7.61 (1H), 7.73 (1H), 8.36 (1H), 13.28-13.56 (1H).

Пример 60.

2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,7-нафтиридин



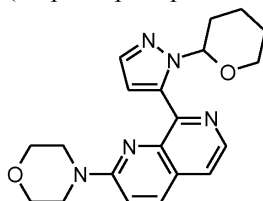
75 мг (0.20 ммоль) 4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридина растворяли в 50 мл метанола, добавляли 50 мг палладия на углеводе (10%) и смесь гидрировали при давлении 2 бар при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор затем фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с метанолом, твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении. Это давало 2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,7-нафтиридин с выходом 30 мг (40% от теории). Т.пл. 303-304°C.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.д.] = 1.76 (2H), 1.89 (2H), 3.53 (1H), 3.63 (2H), 3.77 (8H), 4.01 (2H), 7.36 (2H), 7.61 (1H), 7.88 (1H), 8.38 (1H), 13.33 (1H).

Пример 61.

Гидрохлорид 2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина.

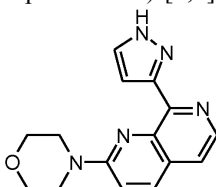
Стадия а). 2-(Морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин



Под аргоном 40 мг (0.05 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 635 мг (1.95 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 250 мг (0.49 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 205 мг (0.97 ммоль) сложного пинаколового эфира 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты в 5.0 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Смесь хроматографировали непосредственно без выделения продукта реакции [силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат (100 мл)]. Это давало 30 мг (17% от теории) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 366.3, R_t = 3.09 мин.

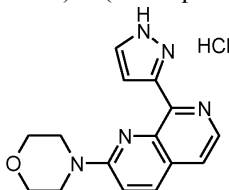
Стадия b). 2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



Каплю воды и 0.5 мл (6.5 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к 30 мг (0.08 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина. Через 1 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Трифторуксусную кислоту отгоняли при пониженном давлении и pH остатка, который оставался, доводили до 7, используя раствор бикарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали, используя в каждом случае 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (12 г, 30 мкм); хлороформ (100 мл)]. Это давало 20 мг (87% от теории) 2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Поскольку последний был все еще загрязнен, получали соответствующий гидрохлорид.

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 282.3, R_t = 2.42 мин.

Стадия c). Гидрохлорид 2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина



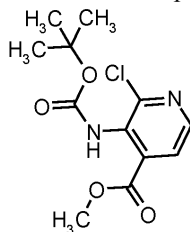
20 мг (0.07 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина растворяли в 3.0 мл 2-бутанола и добавляли 28 мкл (0.21 ммоль) триметилхлорсилана. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и затем сушили. Это давало 17 мг (75% от теории) гидрохлорида 2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 151-153°C.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.д.] = 3.80-3.85 (8H), 7.61-7.62 (1H), 7.89-7.91 (1H), 8.11-8.13 (2H), 8.33-8.34 (1H), 8.41-8.43 (1H).

Пример 62.

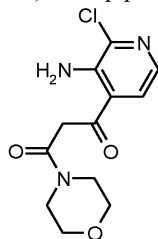
4-Хлор-2-морфолин-4-ил-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

Стадия a). Метил 3-трет-бутоксикарбониламино-2-хлоризоникотинат



Под аргоном и при комнатной температуре 1.92 г (8.7 ммоль) ди-трет-бутил дикарбоната и 244 мг (2 ммоль) 4-диметиламинопиридина добавляли к раствору 1.49 г (8 ммоль) метил 3-амино-2-хлоризоникотината в 20 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Для выделения продукта реакции реакцию доводили до pH 7, используя 2Н. хлористоводородную кислоту. Полученное в результате выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали с отсасыванием и промывали 10 мл воды. Таким путем метил 3-трет-бутоксикарбониламино-2-хлоризоникотинат получали с выходом 1.2 г (52% от теории) в виде бесцветного твердого вещества. Это твердое вещество представляло собой смесь продукта и дважды Вос-защищенного соединения. Смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

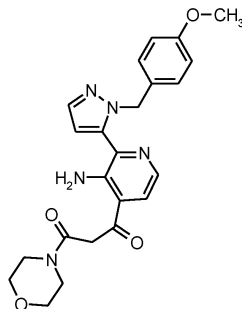
Стадия b). 1-(3-Амино-2-хлорпиридин-4-ил)-3-морфолин-4-ил-пропан-1,3-дион



Под аргонем и при комнатной температуре 6.76 мл (6.76 ммоль) бис-(триметилсилил)амида лития по каплям добавляли к раствору 484 мкл (4.19 ммоль) N-ацетилморфолина и 1.2 г (4.2 ммоль) метил 3-трет-бутоксикарбониламино-2-хлоризоникотината в 10 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Для выделения продукта реакции реакцию смесь доводили до pH 1, используя 2н. хлористоводородную кислоту, и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХ-МС показывала полное удаление защитной группы. Смесь три раза экстрагировали, используя в каждом случае 50 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили сульфатом натрия и затем концентрировали досуха. Таким путем 1-(3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)-3-морфолин-4-ил-пропан-1,3-дион получали с выходом 680 мг (57% от теории) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.49-3.52 (2H), 3.64-3.74 (6H), 4.08 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.75 (d, 1H).

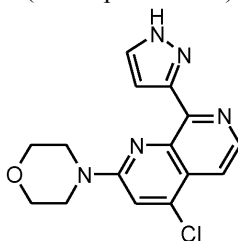
Стадия c). 1-{3-Амино-2-[2-(4-метоксибензил)-2Н-пиразол-3-ил]пиридин-4-ил}-3-(морфолин-4-ил)пропан-1,3-дион



Под аргонем 207 мг (0.66 ммоль) 1-(4-метоксибензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола, 195 мг (0.6 ммоль) карбоната цезия, 95 мг (0.33 ммоль) 1-(3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)-3-морфолин-4-илпропан-1,3-диона и 20 мг (0.02 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1) в 2.5 мл диоксана перемешивали в сосуде для микроволновой печи при 100°C в течение 2 ч. Без выделения продукта реакции остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Puriflash, силикагель 60 (25 г, 30 мкм); этилацетат/метанол 1:1, (200 мл)]. Таким путем 1-{3-амино-2-[2-(4-метоксибензил)-2Н-пиразол-3-ил]пиридин-4-ил}-3-(морфолин-4-ил)пропан-1,3-дион получали с выходом 38 мг (26% от теории) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.48-3.51 (2H), 3.64-3.68 (6H), 4.09 (2H), 5.37 (2H), 6.43 (2H), 6.55 (1H), 6.69-6.73 (2H), 6.95-6.97 (2H), 7.58-7.62 (2H), 8.09 (1H).

Стадия d). 4-Хлор-2-морфолин-4-ил-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



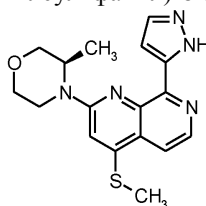
Под аргонем 45 мг (0,1 ммоль) 1-{3-амино-2-[2-(4-метоксибензил)-2Н-пиразол-3-ил]пиридин-4-ил}-3-(морфолин-4-ил)пропан-1,3-диона и 500 мкл (5.36 ммоль) оксихлорида фосфора перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Без выделения продукта реакции остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [Puriflash, силикагель 60 (12 г, 30 мкм); этилацетат/метанол 1:1, (100 мл)]. Таким путем 4-хлор-2-морфолин-4-ил-8-(1Н-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин получали с выходом 25 мг (79% от теории) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ [м.д.] = 3.69-3.79 (8H), 7.36 (1H), 7.64 (1H), 7.78 (1H), 7.85 (1H), 8.45 (1H).

ЖХМС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.3$, $R_t = 3.0$ мин.

Пример 63.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(метилсульфанил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



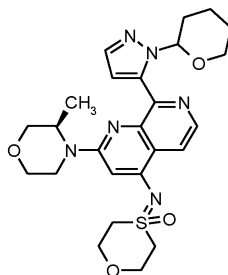
4-Хлор-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин (50 мг, 0.12 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (3 мл). Добавляли метантиолат натрия (8.5 мг, 0.12 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор NH_4Cl и водную фазу экстрагировали 3 раза CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ ($\text{H}_2\text{O}(\text{HCOOH})/\text{CH}_3\text{CN}$ от 56:44 до 36:64). Целевой продукт получали с выходом 75%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м.д. = 1.28 (3H), 2.69 (3H), 3.34 (1H), 3.56 (1H), 3.71 (1H), 3.83 (1H), 4.05 (1H), 4.17 (1H), 4.61-4.68 (1H), 7.08 (1H), 7.37 (1H), 7.61 (1H), 7.66 (1H), 8.36 (1H), 13.36 (br. s, 1H).

Пример 64.

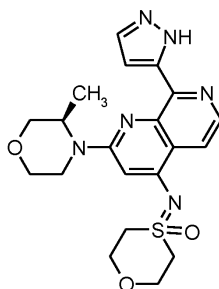
N-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}-1,4 λ^4 -оксатиан-4-имин 4-оксид

Стадия а). N-(2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-ил)-1,4 λ^4 -оксатиан-4-имин 4-оксид



Под аргоном 8 мг (0.014 ммоль) 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена и 7 мг (0.007 ммоль) трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) добавляли к смеси 75 мг (0.142 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 25 мг (0.19 ммоль) 1,4 λ^4 -оксатиан-4-имин 4-оксида и 69 мг (0.21 ммоль) карбоната цезия в 0.67 мл толуола. Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли смесью этилацетат/ТГФ и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением 113 мг сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия б). N-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}-1,4 λ^4 -оксатиан-4-имин 4-оксид



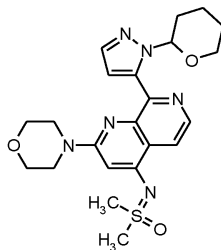
0.25 мл (0.51 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 113 мг сырого N-(2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-ил)-1,4 λ^4 -оксатиан-4-имин 4-оксида в 1.0 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 23 мг (0.05 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.43 (3H), 3.43 (2H), 3.51 (1H), 3.61 (2H), 3.70 (1H), 3.85 (1H), 3.92 (2H), 4.14 (3H), 4.30 (2H), 4.38 (1H), 6.97 (1H), 7.26 (1H), 7.72 (1H), 7.89 (1H), 8.43 (1H).

Пример 65.

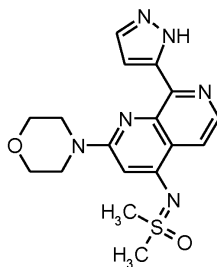
4-{[Диметил(оксидо)- λ^6 -сульфанилиден]амино}-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-{[Диметил(оксидо)- λ^6 -сульфанилиден]амино}-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргоном 11 мг (0.019 ммоль) 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена и 9 мг (0.010 ммоль) трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) добавляли к смеси 100 мг (0.20 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 24 мг (0.26 ммоль) S,S-диметилсульфоксима и 95 мг (0.29 ммоль) карбоната цезия в 0.92 мл толуола. Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли смесью этилацетат/ТГФ и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением 136 мг сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия б). 4-{[Диметил(оксидо)- λ^6 -сульфанилиден]амино}-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



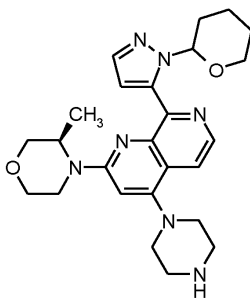
0.34 мл (0.68 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 135 мг сырого 4-{[диметил(оксидо)- λ^6 -сульфанилиден]амино}-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 1.4 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 23 мг (0.06 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.39 (6H), 3.70 (4H), 3.94 (4H), 6.93 (1H), 7.25 (1H), 7.72 (1H), 7.82 (1H), 8.43 (1H).

Пример 66.

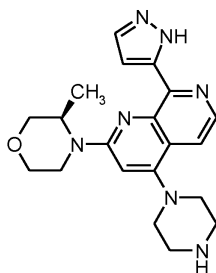
2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(пиперазин-1-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(пиперазин-1-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргоном смесь 75 мг (0.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 42 мг (0.48 ммоль) пиперазина в 0.21 мл ацетонитрила перемешивали при 70°C в течение 90 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением 91 мг сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия б). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(пиперазин-1-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



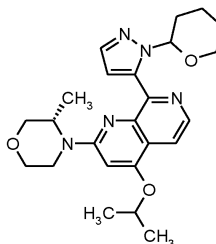
0.30 мл (0.60 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 120 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(пиперазин-1-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 1.2 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 27 мг (0.07 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.44 (3H), 3.21 (8H), 3.54 (1H), 3.73 (1H), 3.87 (1H), 3.95 (2H), 4.18 (1H), 4.40 (1H), 6.56 (1H), 7.27 (1H), 7.57 (1H), 7.71 (1H), 8.40 (1H).

Пример 67.

4-Изопропокси-2-((S)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин.

Стадия а). 4-Изопропокси-2-((S)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин

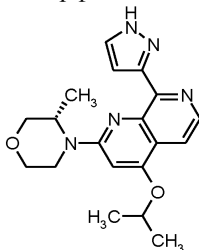


96 мг (0.69 ммоль) карбоната калия добавляли к раствору 380 мг (0.58 ммоль) 2-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(2-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-1,7-нафтиридин-4-ола и 0.12 мл (1.15 ммоль) 2-йодпропана в 20 мл ацетонитрила. Суспензию перемешивали в сосуде для микроволновой печи при 70°C в течение 16 ч. При пониженном давлении смесь концентрировали досуха. Остаток переносили в 50 мл воды и экстрагировали четыре раза, используя в каждом случае 50 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток хроматографировали [силикагель 60 (40 г, 50 мкм); этилацетат 100%]. 139 мг (55% от теории) 4-изопропокси-2-((S)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридина получали в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 1.48 (m, 1H), 1.49 (6H), 1.56-1.77 (2H), 2.02-2.10 (2H), 2.52 (1H), 3.27 (1H), 3.44 (1H), 3.57 (1H), 3.70-3.82 (2H), 3.93-4.16 (3H), 4.35 (1H), 4.78 (1H), 6.02 (1H), 6.32 (1H), 6.94 (1H), 7.67 (1H), 7.78 (1H), 6.39 (1H).

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 3.75 мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) m/z = 438.3 [M+H]⁺.

Стадия б). 4-Изопропокси-2-((S)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридин



127 мг (0.29 ммоль) (3S)-4-[4-изопропокси-8-(2-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил]-3-метилморфолина растворяли в 10 мл метанола, добавляли 1.5 мл 2н. хлористоводородной кислоты (3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч ЖХ/МС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении удаляли метанол. К остатку добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (рН 7). Водную фазу экстрагировали пять раз, используя в каждом случае 10 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Это давало 89 мг (87% от

теории) 4-изопропокси-2-((S)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-3-ил)-[1,7]нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

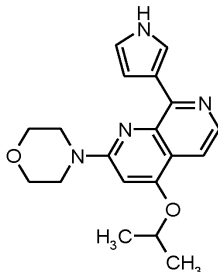
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.41 (3H), 1.50 (6H), 3.50 (1H), 3.70 (1H), 3.85 (1H), 3.90 (1H), 3.92 (1H), 4.15 (1H), 4.34 (1H), 4.80 (1H), 6.39 (1H), 7.24 (1H), 7.69 (1H), 7.73 (1H), 8.39 (1H), 13.18 (1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 13.4, 21.6, 21.7, 40.8, 48.9, 66.8, 71.0, 71.7, 91.9, 105.7, 114.3, 123.4, 139.9, 140.0, 140.8, 143.2, 143.9, 158.9, 161.0.

ЖХ-МС (метод 1): R_t = 2.90 мин; МС (ЭРИ/ХИАД-положит.) m/z = 354.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 68.

2-(Морфолин-4-ил)-4-(пропан-2-илокси)-8-(1H-пиррол-3-ил)-1,7-нафтиридин



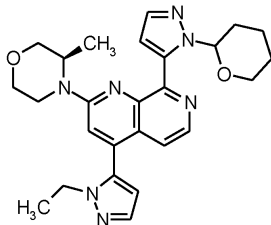
Под аргонем 13 мг (0.016 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) добавляли к смеси 50 мг (0.16 ммоль) 8-хлор-2-(морфолин-4-ил)-4-(пропан-2-илокси)-1,7-нафтиридина и 34 мг (0.18 ммоль) 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррола в 1.5 мл ацетонитрила и 1.5 мл 2М водного раствора карбоната калия. Смесь перемешивали при 130°C в микроволновой печи в течение 10 мин. После охлаждения добавляли ДХМ и смесь фильтровали с использованием фильтра Ватмана. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью препаративного ВЭЖХ разделения (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 5 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [м.д.] = 1.38 (6H), 3.67 (4H), 3.78 (4H), 5.02 (1H), 6.78 (2H), 6.98 (1H), 7.44 (1H), 8.07 (1H), 8.17 (1H), 10.94 (1H).

Пример 69.

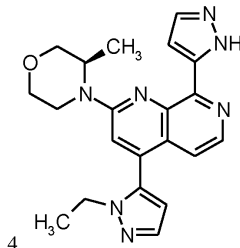
4-(1-Этил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(1-Этил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 53 мг (0.38 ммоль) (1-этил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты, 15 мг (0.02 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2 мл MeCN и 1 мл воды дегазировали аргонем. Под аргонем реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(1-Этил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Раствор 104 мг сырого 4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 2 мл метанола и 0.2 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную

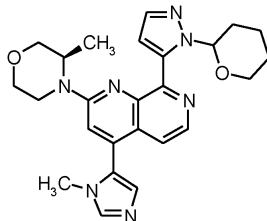
смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 11 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.22 (3H), 1.30 (3H), 3.35-3.40 (1H), 3.58 (1H), 3.72 (1H), 3.82 (1H), 3.99 (2H), 4.03 - 4.09 (1H), 4.23 (1H), 4.64 (1H), 6.55 (1H), 7.19 (1H), 7.44 (1H), 7.58 (1H), 7.65 (1H), 7.70 (1H), 8.35 (1H), 13.45 (1H).

Пример 70.

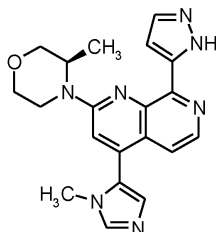
4-(1-Метил-1H-имидазол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(1-Метил-1H-имидазол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 79 мг (0.38 ммоль) 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазола, 15 мг комплекса (0.02 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2 мл MeCN и 1 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин. в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(1-Метил-1H-имидазол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



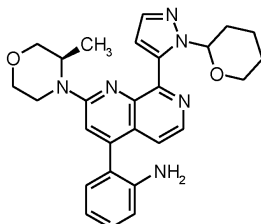
Раствор 99 мг сырого 4-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 2 мл метанола и 0.2 мл 2N. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 5 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 3.50 - 3.65 (4H), 3.72 (1H), 3.83 (1H), 4.06 (1H), 4.23 (1H), 4.54-4.71 (1H), 7.24 (1H), 7.43 (2H), 7.51 (1H), 7.65 (1H), 7.93 (1H), 8.36 (1H), 13.43 (1H).

Пример 71.

2-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин.

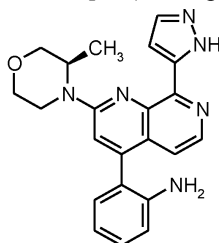
Стадия а). 2-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 52 мг (0.38 ммоль) (2-аминофенил)-

бороновой кислоты, 15 мг (0.02 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакцию смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин



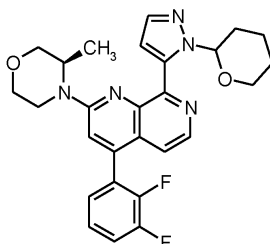
Раствор 163 мг сырого 2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}анилина из стадии (а) в 7.8 мл метанола и 0.35 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали 2 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 17 мг (0.04 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.31 (3H), 3.45-3.64 (1H), 3.71 (1H), 3.82 (1H), 3.91-4.12 (1H), 4.21 (1H), 4.61 (1H), 4.84 (2H), 6.70 (1H), 6.82 (1H), 7.02 (1H), 7.08-7.27 (2H), 7.35 (1H), 7.44 (1H), 7.64 (1H), 8.28 (1H), 13.28 (1H).

Пример 72.

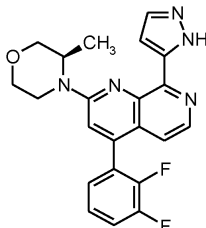
4-(2,3-Дифторфенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(2,3-Дифторфенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 60 мг (0.38 ммоль) (2,3-дифторфенил)-бороновой кислоты, 15 мг (0.02 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакцию смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(2,3-Дифторфенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Раствор 133 мг сырого 4-(2,3-дифторфенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 6.1 мл метанола и 0.27 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали 2 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом

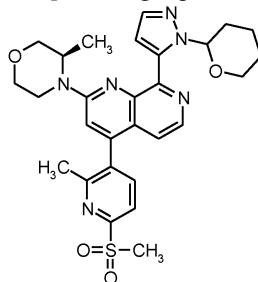
(2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 20 мг (0.05 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.31 (3H), 3.39 (1H), 3.58 (1H), 3.72 (1H), 3.83 (1H), 4.05 (1H), 4.23 (1H), 4.64 (1H), 7.22 (1H), 7.35 - 7.52 (3H), 7.52-7.75 (4H), 8.33 (1H), 13.09 (1H).

Пример 73.

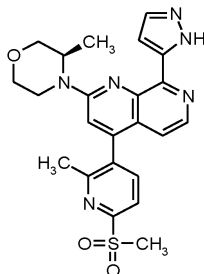
4-[2-Метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[2-Метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 75 мг (0.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 84 мг (0.28 ммоль) 2-метил-6-(метилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина, 12 мг (0.014 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 185 мг (0.57 ммоль) карбоната цезия в 1.0 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-[2-Метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



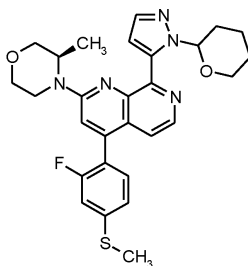
Раствор 152 мг сырого 4-[2-метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 1.3 мл метанола и 0.3 мл 2Н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали 2 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 36 мг (0.08 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.29 (3H), 2.36 (3H), 3.33-3.44 (4H), 3.46-3.63 (1H), 3.66-3.76 (1H), 3.76-3.88 (1H), 4.04 (1H), 4.21 (1H), 4.55-4.64 (1H), 6.99 (1H), 7.43 (1H), 7.51-7.61 (1H), 7.64 (1H), 7.97-8.15 (2H), 8.29 (1H), 13.41 (1H).

Пример 74.

4-[2-Фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

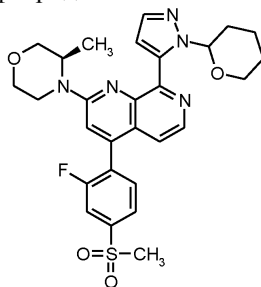
Стадия а). 4-[2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 150 мг (0.28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 106 мг (0.57 ммоль) [2-фтор-4-(метилсульфанил)фенил]бороновой кислоты, 23 мг (0.028 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 371 мг (1.14 ммоль) карбоната цезия в 2.0 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 150 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от Hex/EtOAc 9/1 до 100% EtOAc) с получением 96 мг (0.18 ммоль) целевого продукта.

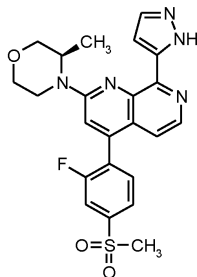
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.21 (3H), 1.35-1.56 (3H), 1.87 -2.08 (2H), 2.29-2.43 (1H), 2.58 (3H), 3.08-3.26 (2H), 3.39-3.58 (1H), 3.58-3.66 (1H), 3.66-3.79 (2H), 3.95 (1H), 4.16 (1H), 4.47-4.58 (1H), 6.10 (1H), 6.94 (1H), 7.23 (1H), 7.26-7.32 (1H), 7.35 (1H), 7.43 (1H), 7.48 (1H), 7.62 (1H), 8.34 (1H).

Стадия b). 4-[2-Фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



2.7 мг (0.009 ммоль) перрутната тетрапропиламмония (ТРАР) и 20.7 мг (0.18 ммоль) 4-метилморфолин N-оксида добавляли к перемешиваемому раствору 92 мг (0.18 ммоль) 4-[2-фтор-4-(метилсульфанил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 2 мл ДХМ и 2 мл MeCN при 0°. Через 4 ч добавляли дополнительные 2.7 мг (0.009 ммоль) ТРАР и ледяную баню удаляли. После 14 ч выдерживания при к.т. добавляли дополнительные 2.7 мг (0.009 ммоль) ТРАР и 20.7 мг (0.18 ммоль) 4-метилморфолин N-оксида и смесь перемешивали при комнатной температуре. После 18 ч выдерживания при к.т. добавляли дополнительные 2.7 мг (0.009 ммоль) ТРАР и 20.7 мг (0.18 ммоль) 4-метилморфолин N-оксида и смесь перемешивали при комнатной температуре. После 16 ч выдерживания при к.т. добавляли дополнительные 2.7 мг (0.009 ммоль) ТРАР и 20.7 мг (0.18 ммоль) 4-метилморфолин N-оксида и смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия c). 4-[2-Фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Раствор 134 мг сырого 4-[2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (b) в 5.4 мл метанола и 0.25 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали

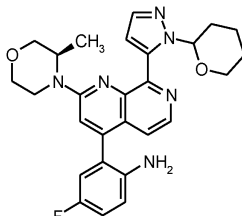
этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 23 мг (0.05 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 3.33-3.42 (4H), 3.50 -3.61 (1H), 3.66-3.76 (1H), 3.81 (1H), 3.95-4.09 (1H), 4.21 (1H), 4.54-4.71 (1H), 7.15 (1H), 7.42 (1H), 7.56-7.70 (2H), 7.87 (1H), 7.98 (1H), 8.03 (1H), 8.31 (1H), 13.40 (1H).

Пример 75.

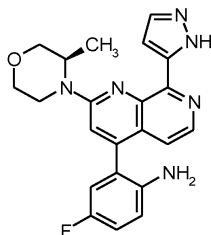
4-Фтор-2-[2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]анилин.

Стадия а). 4-Фтор-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 58 мг (0.38 ммоль) (2-амино-5-фторфенил)бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл MeCN и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-Фтор-2-[2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]анилин



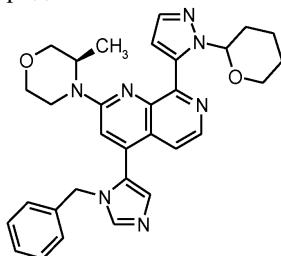
Раствор 59 мг сырого 4-фтор-2-[2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил]анилина из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.12 мл 2N. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 22 мг (0.05 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.31 (3H), 3.57 (1H), 3.65-3.76 (1H), 3.76-3.88 (1H), 4.05 (1H), 4.22 (1H), 4.62 (1H), 4.74 (2H), 6.81 (1H), 6.94 (1H), 7.07 (1H), 7.14 (1H), 7.39 (1H), 7.44 (1H), 7.59-7.73 (m, 1H), 8.29 (1H), 13.42 (1H).

Пример 76.

4-(1-Бензил-1H-имидазол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

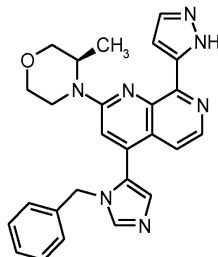
Стадия а). 4-(1-Бензил-1H-имидазол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 53 мг (0.19 ммоль) 1-бензил-5-(4,4,5,5-

тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазола, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенил-фосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 90 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(1-Бензил-1H-имидазол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



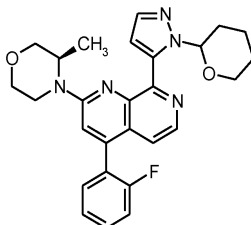
Раствор 170 мг сырого 4-(1-бензил-1H-имидазол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.32 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 5 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.17 (3H), 3.22 (1H), 3.51 (1H), 3.65 (1H), 3.76 (1H), 3.90-4.07 (2H), 4.32 (1H), 5.24 (2H), 6.86 (2H), 7.11-7.24 (4H), 7.26 (1H), 7.34 (1H), 7.38 (1H), 7.63 (1H), 8.13 (1H), 8.29 (1H), 13.40 (1H).

Пример 77.

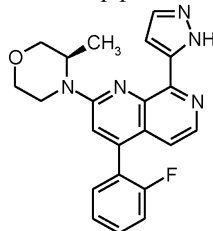
4-(2-Фторфенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(2-Фторфенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 53 мг (0.38 ммоль) (2-фторфенил)-бороновой кислоты, 15 мг (0.02 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(2-Фторфенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Раствор 126 мг 4-(2-фторфенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 6 мл метанола и 0.27 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали 2 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединен-

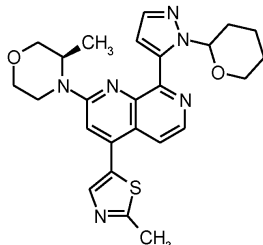
ные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 16 мг (0.04 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.31 (3H), 3.39 (1H), 3.58 (1H), 3.64-3.77 (1H), 3.82 (1H), 4.05 (1H), 4.23 (1H), 4.65 (1H), 7.15 (1H), 7.39-7.69 (7H), 8.32 (1H), 13.33 (1H).

Пример 78.

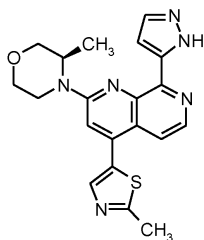
2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 85 мг (0.38 ммоль) 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-тиазола, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 105 мг (0.76 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл MeCN и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



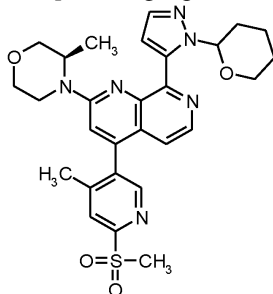
Раствор 183 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 1.8 мл метанола и 0.44 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 14 мг (0.04 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 2.79 (3H), 3.57 (1H), 3.71 (1H), 3.83 (1H), 4.05 (1H), 4.21 (1H), 4.56-4.71 (1H), 7.40 (1H), 7.55 (1H), 7.65 (1H), 7.73 (1H), 8.07 (1H), 8.39 (1H), 13.41 (1H).

Пример 79.

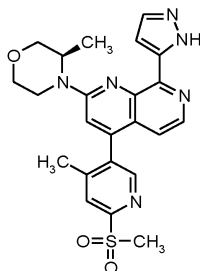
4-[4-Метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[4-Метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 75 мг (0.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 84 мг (0.28 ммоль) 4-метил-2-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина, 11 мг (0.014 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 185 мг (0.56 ммоль) карбоната цезия в 1.0 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-[4-Метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



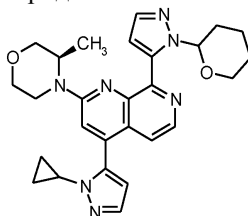
Раствор 152 мг 4-[4-метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 1.3 мл метанола и 0.32 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали 2 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 33 мг (0.07 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 2.23 (3H), 3.35 (4H), 3.57 (1H), 3.65-3.76 (1H), 3.76-3.89 (1H), 4.04 (1H), 4.14-4.32 (1H), 4.60 (1H), 6.98 (1H), 7.43 (1H), 7.57 (1H), 7.64 (1H), 8.17 (1H), 8.28 (1H), 8.68 (1H), 13.41 (1H).

Пример 80.

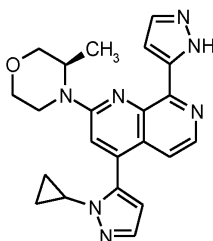
4-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 57 мг (0.38 ммоль) (1-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



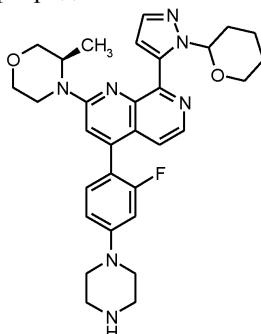
Раствор 96 мг сырого 4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 5.0 мл метанола и 0.20 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали 2 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 6 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.74-0.83 (2H), 0.91-1.02 (2H), 1.30 (3H), 3.39 (1H), 3.52-3.64 (2H), 3.73 (1H), 3.83 (1H), 4.06 (1H), 4.23 (1H), 4.60-4.71 (1H), 6.59 (1H), 7.28 (1H), 7.43 (1H), 7.53-7.79 (3H), 8.36 (1H), 13.01 (1H).

Пример 81.

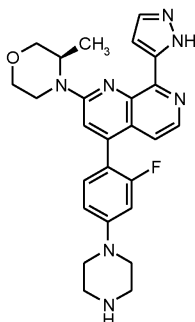
4-[2-Фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[2-Фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 85 мг (0.38 ммоль) [2-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил]бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл MeCN и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-[2-Фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



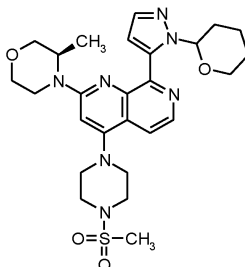
Раствор 106 мг сырого 4-[2-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.38 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 20 мг (0.04 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.29 (3H), 2.78-3.01 (m, 4H), 3.20-3.43 (m, 5H), 3.57 (1H), 3.72 (1H), 3.82 (1H), 4.04 (1H), 4.20 (1H), 4.62 (1H), 6.81-7.03 (2H), 7.25 (1H), 7.30-7.49 (3H), 7.65 (1H), 8.25 (1H), 8.32 (1H).

Пример 82.

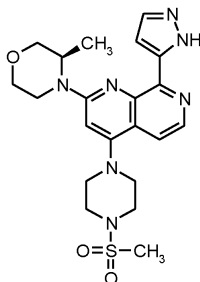
2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 159 мг (0.97 ммоль) 1-(метилсульфонил)-пиперазина в 0.42 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 8 ч под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и ТГФ и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



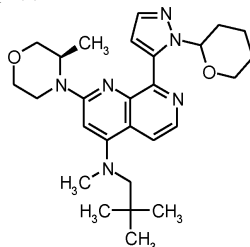
Раствор 267 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 2.3 мл метанола и 0.57 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесью этилацетат/ТГФ (1:1) (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 55 мг (0.12 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.27 (3H), 3.00 (3H), 3.18 - 3.31 (5H), 3.38 - 3.49 (4H), 3.55 (1H), 3.70 (1H), 3.83 (1H), 4.05 (1H), 4.13 (1H), 4.53 - 4.64 (1H), 6.84 (1H), 7.35 (1H), 7.53 - 7.71 (2H), 8.33 (1H), 13.21 (1H).

Пример 83.

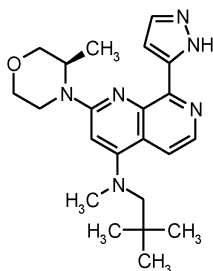
N-(2,2-Диметилпропил)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин.

Стадия а). N-(2,2-Диметилпропил)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-амин



Смесь 150 мг (0.28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 98 мг (0.97 ммоль) N,2,2-триметилпропан-1-амин в 0.42 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 7 ч под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и ТГФ и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). N-(2,2-Диметилпропил)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин



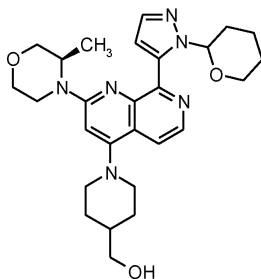
Раствор 205 мг сырого N-(2,2-диметилпропил)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-амина из стадии (а) в 2.0 мл метанола и 0.50 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесью этилацетат/ТГФ (1:1) (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 47 мг (0.12 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.90 (9H), 1.23 (3H), 3.09 (3H), 3.16 3.31 (2H), 3.36-3.42 (1H), 3.56 (1H), 3.63-3.78 (1H), 3.82 (1H), 3.92-4.18 (2H), 4.49-4.61 (1H), 6.99 (1H), 7.34 (1H), 7.60 (1H), 7.73 (1H), 8.30 (1H), 13.36 (1H).

Пример 84.

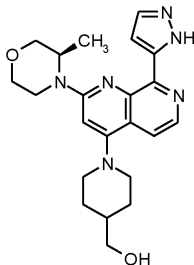
(1-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил} пиперидин-4-ил)метанол

Стадия а). (1-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} пиперидин-4-ил)метанол



Смесь 150 мг (0.28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 111 мг (0.97 ммоль) пиперидин-4-илметанола в 0.42 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 3 ч под аргонem. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и ТГФ и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). (1-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил} пиперидин-4-ил)метанол



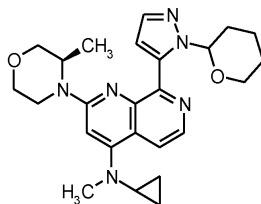
Раствор 345 мг сырого (1-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} пиперидин-4-ил)метанола из стадии (а) в 3.2 мл метанола и 0.81 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесью этилацетат/ТГФ (1:1) (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 37 мг (0.09 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.26 (3H), 1.38 - 1.55 (2H), 1.55 - 1.71 (1H), 1.76 - 1.96 (2H), 2.71 - 2.93 (2H), 3.22-3.31 (1H), 3.36 - 3.43 (2H), 3.43 - 3.61 (3H), 3.70 (1H), 3.82 (1H), 4.03 (1H), 4.11 (1H), 4.51 - 4.62 (2H), 6.74 (1H), 7.34 (1H), 7.56 (1H), 7.61 (1H), 8.31 (1H), 13.33 (1H).

Пример 85.

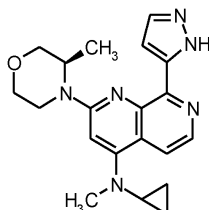
N-Циклопропил-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин.

Стадия а). N-Циклопропил-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-амин



Смесь 150 мг (0.28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 69 мг (0.97 ммоль) N-метилциклопропан-амина в 0.42 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 7 ч под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и ТГФ и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). N-Циклопропил-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин



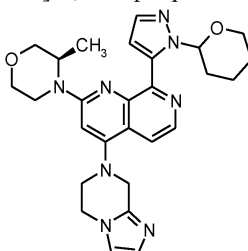
Раствор 188 мг сырого N-циклопропил-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-амина из стадии (а) в 1.9 мл метанола и 0.48 мл 2N. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесью этилацетат/ТГФ (1:1) (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 45 мг (0.12 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 0.34-0.56 (2H), 0.75-0.89 (2H), 1.27 (3H), 2.78-2.89 (1H), 3.08 (3H), 3.23-3.32 (1H), 3.56 (1H), 3.66-3.76 (1H), 3.83 (1H), 3.99-4.14 (2H), 4.46-4.58 (1H), 6.86 (1H), 7.33 (1H), 7.60 (1H), 7.65 (1H), 8.25 (1H), 13.36 (1H).

Пример 86.

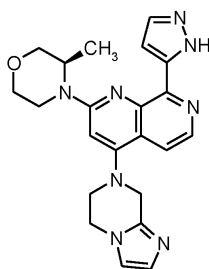
4-(5,6-Дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-7(8H)-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(5,6-Дигидроимидазо[1,2-a]пиазин-7(8H)-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 119 мг (0.97 ммоль) 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазина в 0.42 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 48 ч под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и ТГФ и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-(5,6-Дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8H)-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пирозол-5-ил)-1,7-нафтиридин



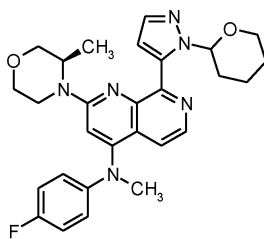
Раствор 106 мг сырого 4-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8H)-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 5.0 мл метанола и 0.21 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесью этилацетат/ТГФ (1:1) (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 6 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.28 (3H), 3.55 (1H), 3.61-3.75 (3H), 3.83 (1H), 4.05 (1H), 4.19 (1H), 4.25-4.36 (2H), 4.41-4.52 (2H), 4.62 (1H), 6.91 (1H), 6.96 (1H), 7.22 (1H), 7.36 (1H), 7.62 (1H), 7.68 (1H), 8.33 (1H), 13.38 (1H).

Пример 87.

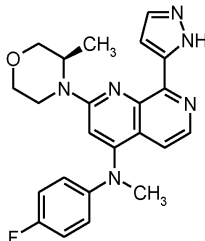
N-(4-Фторфенил)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пирозол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин.

Стадия а). N-(4-Фторфенил)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-амин



Смесь 150 мг (0.28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 121 мг (0.97 ммоль) 4-фтор-N-метиланилина в 0.42 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 3 ч под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и ТГФ и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). N-(4-Фторфенил)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пирозол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин

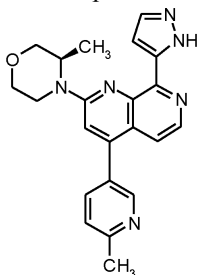


Раствор 273 мг сырого N-(4-фторфенил)-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-амин из стадии (а) в 2.5 мл метанола и 0.63 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесью этилацетат/ТГФ (1:1) (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 54 мг (0.13 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 3.45 (3H), 3.58 (1H), 3.73 (1H), 3.84 (1H), 4.06 (1H), 4.16 (1H), 4.54-4.66 (1H), 6.95 - 7.02 (2H), 7.03 - 7.15 (4H), 7.36 (1H), 7.62 (1H), 8.08 (1H), 13.26 (1H).

Пример 88.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(6-метилпиридин-3-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

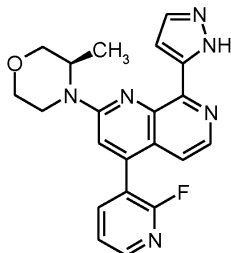


Промежуточное соединение 10 (0.10 г, 0.19 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл). Одной порцией добавляли 2-метил-5-пиридирилбороновую кислоту (52 мг, 0.38 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (0.25 г, 0.76 ммоль) и комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ с дихлорметаном (31 мг, 0.038 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч в запаянной трубке при 110°C . Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Твердое вещество промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в дихлорметане и добавляли 3н. хлористоводородную кислоту. Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 53% (39 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.56 (t, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 13.43 (s, 1H).

Пример 89.

4-(2-Фторпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

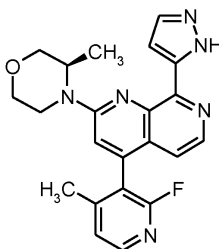


Промежуточное соединение 10 (0.25 г, 0.47 ммоль) растворяли в диоксане (2.5 мл). Одной порцией добавляли (2-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (0.20 г, 1.4 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (0.62 г, 1.90 ммоль) и комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ с дихлорметаном (77 мг, 0.094 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч в запаянной трубке при 110°C . Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Твердое вещество промывали дихлорметаном и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (смесь гексан/этилацетат/этанол). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли 3н. хлористоводородную кислоту (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем подщелачивали 3 М раствором гидроксида натрия. Суспензию фильтровали и промывали водой. Твердое вещество сушили при пониженном давлении при 60°C . Указанное в заголовке соединение получали с выходом 90% (109 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 3.29-3.41 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.00-4.09 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.58-7.68 (m, 3H), 8.14-8.22 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.44-8.48 (m, 1H), 13.43 (br. s, 1H).

Пример 90.

4-(2-Фтор-4-метилпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

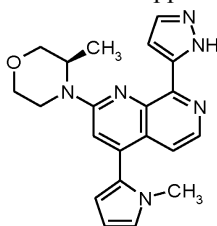


Промежуточное соединение 10 (0.10 г, 0.19 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл). Одной порцией добавляли (2-фтор-4-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (61 мг, 0.38 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (0.25 г, 0.76 ммоль) и комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ с дихлорметаном (31 мг, 0.038 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч в запаянной трубке при 110°C. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 47% (36 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{XClO}_3\text{FORM-d}$): δ [м.д.] = 1.47 (dd, 3H), 2.16 (d, 3H), 3.58 (td, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 2H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.37-4.46 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).

Пример 91.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

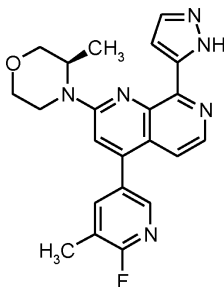


Промежуточное соединение 10 (0.10 г, 0.19 ммоль), 1-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррол (79 мг, 0.38 ммоль), водн. карбонат калия (0.29 мл, 2 М) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 мг, 0.019 ммоль) растворяли в диметоксизтане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 130°C при микроволновом облучении. После охлаждения до к.т. реакционную смесь сушили путем фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 53% (39 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 4H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.00-4.09 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 6.22-6.28 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 8.34 (d, 1H), 13.41 (br. s, 1H).

Пример 92.

4-(6-Фтор-5-метилпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

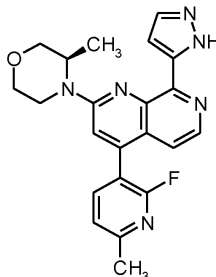


Промежуточное соединение 10 (0.075 г, 0.14 ммоль) растворяли в диоксане (3.2 мл). Одной порцией добавляли (6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (44 мг, 0.28 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (0.19 г, 0.59 ммоль) и комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ с дихлорметаном (11 мг, 0.014 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч в запаянной трубке при 110°C. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (смесь гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (1.5 мл) и добавляли 3н. хлористоводородную кислоту (1.6 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем подщелачивали 3М раствором гидроксида натрия. Суспензию фильтровали и промывали водой. Твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 20% (11 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (dd, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.36-3.39 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.42 (br. s, 1H).

Пример 93.

4-(2-Фтор-6-метилпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

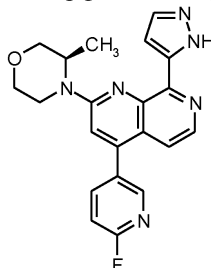


Промежуточное соединение 10 (0.075 г, 0.14 ммоль) растворяли в диоксане (3.2 мл) под аргоном. Одной порцией добавляли (2-фтор-6-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (44 мг, 0.28 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (0.19 г, 0.59 ммоль) и комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ с дихлорметаном (11 мг, 0.014 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч в запаянной трубке при 110°C . Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (смесь гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (1 мл) и добавляли 3н. хлористоводородную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем подщелачивали 3 М раствором гидроксида натрия. Суспензию фильтровали и промывали водой. Твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 54% (19 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 13.41 (br. s, 1H).

Пример 94.

4-(6-Фторпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

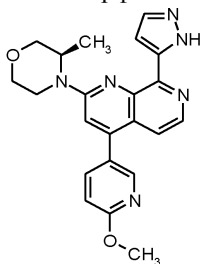


Промежуточное соединение 10 (0.075 г, 0.14 ммоль) растворяли в диоксане (3.2 мл) под аргоном. Одной порцией добавляли (6-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (40 мг, 0.28 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (0.19 г, 0.59 ммоль) и комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ с дихлорметаном (11 мг, 0.014 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч в запаянной трубке при 110°C . Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (смесь гексан/этилацетат). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (1.4 мл) и добавляли 3н. хлористоводородную кислоту (1.4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем подщелачивали 3 М раствором гидроксида натрия. Суспензию фильтровали и промывали водой. Твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 10% (5 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.62-4.71 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 8.21-8.29 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 13.43 (br. s, 1H).

Пример 95.

4-(6-Метоксипиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

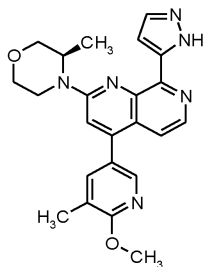


4-(6-Фторпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин (10 мг, 0.026 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Затем к смеси добавляли метилат натрия (7.1 мг, 0.13 ммоль) и реакцию перемешивали в течение дополнительных 18 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота) и указанное в заголовке соединение получали с выходом 59% (6.3 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 13.41 (br. s, 1H).

Пример 96.

4-(6-Метокси-5-метилпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

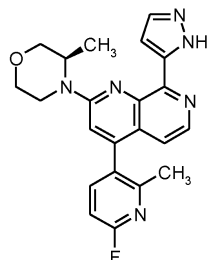


4-(6-Фтор-5-метилпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин (13 мг, 0.031 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Затем к смеси добавляли метилат натрия (8.3 мг, 0.16 ммоль) и реакцию перемешивали в течение дополнительных 18 ч при 50°C. Метилат натрия добавляли снова (8.3 мг, 0.16 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 24 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота) и указанное в заголовке соединение получали с выходом 93% (12 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.30 (dd, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 3H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 1H), 4.56-4.67 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.64 (br. s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.41 (br. s, 1H).

Пример 97.

4-(6-Фтор-2-метилпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

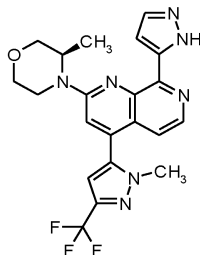


Промежуточное соединение 10 (0.075 г, 0.14 ммоль) растворяли в диоксане (3.2 мл) под аргоном. Одной порцией добавляли (6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (44 мг, 0.28 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (0.19 г, 0.59 ммоль) и комплекса PdCl₂(dppf) с дихлорметаном (11 мг, 0.014 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч в запаянной трубке при 110°C. Затем реакцию перемешивали в течение 4 ч при 50°C. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота) с последующей колоночной флэш-хроматографией (смесь гексан/этилацетат). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 68% (41 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.29 (t, 3H), 2.21 (d, 3H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 4.56-4.66 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.51 (d, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.94 (t, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.43 (br. s, 1H).

Пример 98.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

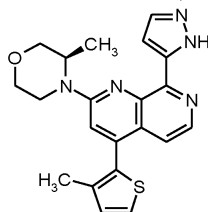


Промежуточное соединение 18 (0.060 г, 0.14 ммоль) растворяли в диоксане (3.3 мл) под аргоном. Одной порцией добавляли [1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]бороновую кислоту (56 мг, 0.28 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (0.19 г, 0.58 ммоль) и комплекса $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ с дихлорметаном (11 мг, 0.014 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч в запаянной трубке при 110°C . Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (смесь гексан/этилацетат) с последующей препаративной ТСХ (смесь гексан/МТБЕ). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (1 мл) и добавляли 3н. хлористоводородную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем подщелачивали 3 М раствором гидроксида натрия. Суспензию фильтровали и промывали водой. Твердое вещество сушили при пониженном давлении при 60°C . Указанное в заголовке соединение получали с выходом 6% (4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 4H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.43 (br. s, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 13.45 (br. s, 1H).

Пример 99.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(3-метил-2-тиенил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

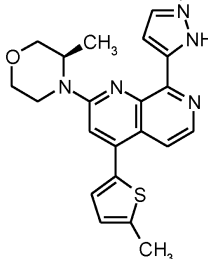


Промежуточное соединение 10 (0.075 г, 0.14 ммоль), (3-метилтиофен-2-ил)бороновую кислоту (40 мг, 0.28 ммоль), водн. карбонат калия (0.21 мл, 2 М) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мг, 0.019 ммоль) растворяли в диметоксизтане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 130°C при микроволновом облучении. После охлаждения до к.т. реакционную смесь сушили путем фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли 3 М хлористоводородную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем подщелачивали 3 М раствором гидроксида натрия. Суспензию фильтровали и промывали водой. Твердое вещество сушили при пониженном давлении при 60°C . Указанное в заголовке соединение получали с выходом 66% (38 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.99-4.08 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 13.35 (br. s, 1H).

Пример 100.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(5-метил-2-тиенил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



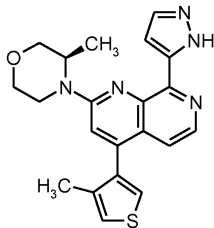
Промежуточное соединение 10 (0.075 г, 0.14 ммоль), (5-метилтиофен-2-ил)бороновую кислоту (40 мг, 0.28 ммоль), водн. карбонат калия (0.21 мл, 2 М) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мг, 0.019 ммоль) растворяли в диметоксизтане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 130°C при микроволновом облучении.

вом облучении. После охлаждения до к.т. реакционную смесь сушили путем фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли 3 М хлористоводородную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем подщелачивали 3 М раствором гидроксида натрия. Суспензию фильтровали и промывали водой. Твердое вещество сушили при пониженном давлении при 60°C. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 67% (39 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.28 (d, 3H), 2.57 (d, 3H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 13.40 (br. s, 1H).

Пример 101.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(4-метил-3-тиенил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

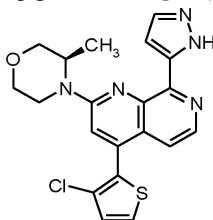


Промежуточное соединение 10 (0.075 г, 0.14 ммоль), (4-метилтиофен-3-ил)бороновую кислоту (40 мг, 0.28 ммоль), водн. карбонат калия (0.21 мл, 2 М) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мг, 0.019 ммоль) растворяли в диметоксизтане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 130°C при микроволновом облучении. После охлаждения до к.т. реакционную смесь сушили путем фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли 3 М хлористоводородную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем подщелачивали 3 М раствором гидроксида натрия и три раза экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 76% (45 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 2.03 (d, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 1H), 4.57-4.67 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 13.40 (br. s, 1H).

Пример 102.

4-(3-Хлор-2-тиенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

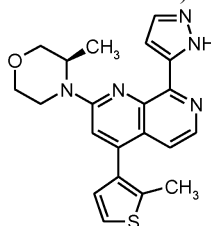


Промежуточное соединение 10 (0.075 г, 0.14 ммоль), (3-хлортиофен-2-ил)бороновую кислоту (46 мг, 0.28 ммоль), водн. карбонат калия (0.21 мл, 2 М) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мг, 0.019 ммоль) растворяли в диметоксизтане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 130°C при микроволновом облучении. После охлаждения до к.т. реакционную смесь сушили путем фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/гидроксид аммония). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли 3 М хлористоводородную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем подщелачивали 3 М раствором гидроксида натрия. Суспензию фильтровали и промывали водой. Твердое вещество сушили при пониженном давлении при 60°C. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 4% (2 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.99-4.08 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 13.41 (br. s, 1H).

Пример 103.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(2-метил-3-тиенил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

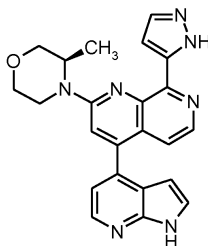


Промежуточное соединение 10 (0.10 г, 0.19 ммоль), сложный пинаколовый эфир 2-метилтиофен-3-бороновой кислоты (85 мг, 0.38 ммоль), водн. карбонат калия (0.28 мл, 2 М) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 мг, 0.019 ммоль) растворяли в диметоксизтане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 130°C при микроволновом облучении. После охлаждения до к.т. реакционную смесь сушили путем фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и три раза экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 48% (37 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.28 (d, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 8.31 (d, 1H), 13.41 (br. s, 1H).

Пример 104.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1,7-нафтиридин

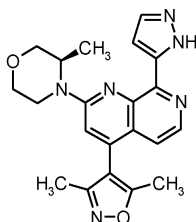


Промежуточное соединение 10 (0.075 г, 0.14 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (69 мг, 0.28 ммоль), водн. карбонат калия (0.21 мл, 2 М) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мг, 0.019 ммоль) растворяли в диметоксизтане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 130°C при микроволновом облучении. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном и этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и три раза экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 71% (43 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.31 (d, 3H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 6.13-6.18 (m, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 11.96 (br. s, 1H), 13.44 (br. s, 1H).

Пример 105.

4-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



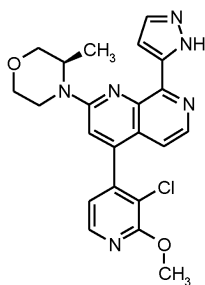
Промежуточное соединение 10 (0.075 г, 0.14 ммоль), 3,5-диметилизоксазол-4-бороновую кислоту (40 мг, 0.28 ммоль), водн. карбонат калия (0.21 мл, 2 М) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мг, 0.019 ммоль) растворяли в

диметоксиэтаноле (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 130°C при микроволновом облучении. После охлаждения до к.т. реакцию смесь разбавляли водой и фильтровали. Твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и три раза экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 42% (24 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 13.43 (br. s, 1H).

Пример 106.

4-(3-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

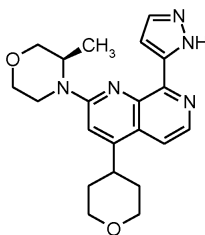


Промежуточное соединение 10 (0.075 г, 0.14 ммоль), 3-хлор-2-метоксипиридин-4-бороновую кислоту (53 мг, 0.28 ммоль), водн. карбонат калия (0.21 мл, 2 М) и PdCl₂(PPh₃)₂ (10 мг, 0.019 ммоль) растворяли в диметоксиэтаноле (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 130°C при микроволновом облучении. После охлаждения до к.т. реакцию смесь разбавляли водой и фильтровали. Твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при к.т. и затем подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и три раза экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 22% (14 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.25-1.33 (m, 3H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.04 (s, 4H), 4.16-4.24 (m, 1H), 4.55-4.64 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 8.25-8.34 (m, 2H), 13.42 (br. s, 1H).

Пример 107.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,7-нафтиридин



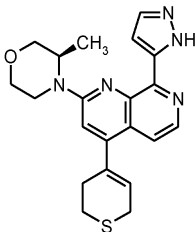
Промежуточное соединение 18 (0.10 г, 0.22 ммоль) и сложный пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (95 мг, 0.43 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл). Последовательно добавляли карбонат цезия (0.28 г, 0.87 ммоль) и комплекс PdCl₂(dppf) с дихлорметаном (18 мг, 0.021 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч в запаянной трубке при 110°C. Добавляли сложный пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (53 мг, 0.22 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 48 ч при 110°C. Затем реакцию смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь растворяли в дихлорметане (6 мл) и добавляли 1 М хлористоводородную кислоту (1.2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и подщелачивали, используя насыщенный раствор гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество (42 мг) растворяли в метаноле (2 мл) и гидрировали в автоклаве (10.5 бар) при к.т. в течение 18 ч, используя 10% Pd/C (20 мг). Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали

с помощью флэш-хроматографии (смесь гексан/этилацетат) и указанное в заголовке соединение получали с выходом 10% (11 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.26 (d, 3H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.89 (qd, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.96-4.09 (m, 3H), 4.19 (d, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 13.36 (br. s., 1H).

Пример 108.

4-(3,6-Дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

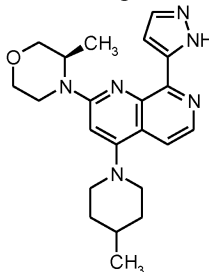


Промежуточное соединение 10 (0.30 г, 0.53 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0.25 г, 1.1 ммоль), водн. карбонат калия (0.85 мл, 2 М) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (40 мг, 0.056 ммоль) растворяли в диметоксиэтаноле (12 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 130°C при микроволновом облучении. После охлаждения до к.т. реакционную смесь сушили путем фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 45% (100 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.27 (d, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 2H), 3.55 (td, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.81 (d, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.57-4.64 (m, 1H), 6.00-6.04 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.58 (d, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 8.34 (d, 1H), 13.38 (br. s., 1H).

Пример 109.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(4-метилпиперидин-1-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

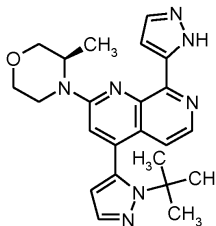


Промежуточное соединение 10 (0.075 г, 0.14 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидоне (2 мл) и добавляли 4-метилпиперидин (0.061, 51 мг, 0.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли этилацетатом и промывали полунасыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.98 (d, 3H), 1.21 (d, 4H), 1.35-1.49 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 1H), 1.75 (d, 2H), 2.69-2.82 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.77 (d, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 4.52 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 13.31 (br. s., 1H).

Пример 110.

4-(1-трет-Бутил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



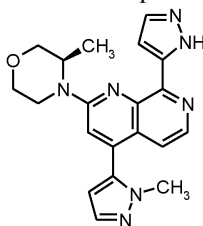
Промежуточное соединение 10 (0.1 г, 0.19 ммоль), сложный пинаколовый эфир 1-трет-бутил-1H-пиразол-5-бороновой кислоты (95 мг, 0.038 ммоль), водн. карбонат калия (0.81 мл, 2 М) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 мг, 0.019 ммоль) растворяли в диметоксиэтаноле (7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение

10 мин при 130°C при микроволновом облучении. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и сушили путем фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ацетонитрил/вода/муравьиная кислота). Объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении, растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 18% (15 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.21-1.31 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 4.56-4.65 (m, 1H), 6.34-6.40 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.59-7.68 (m, 3H), 8.30-8.35 (m, 1H), 13.44 (br. s, 1H).

Пример 111.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



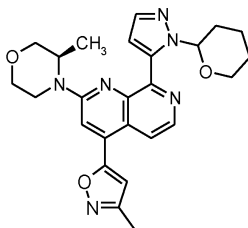
Промежуточное соединение 10 (0.5 г, 0.95 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (415 мг, 1.9 ммоль), водн. карбонат калия (1.4 мл, 2 M) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (67 мг, 0.094 ммоль) растворяли в диметоксиэтаноле (60 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 130°C при микроволновом облучении. После охлаждения до к.т. реакционную смесь фильтровали через силиконовый фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (смесь гексан/этилацетат/этанол). Целевые фракции концентрировали при пониженном давлении и растворяли в конц. серной кислоте (5 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т. Смесь затем выливали на лед и подщелачивали, используя твердый гидрокарбонат натрия. Суспензию фильтровали и твердое вещество перемешивали с этанолом при 40°C, отфильтровывали и сушили при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 78% (0.28 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 4H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.60-4.69 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 13.42 (br. s, 1H).

Пример 112.

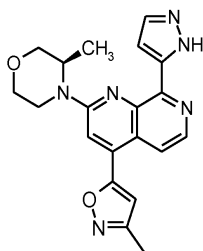
2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 79 мг (0.38 ммоль) 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-оксазола, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл MeCN и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



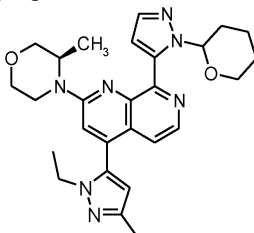
Раствор 160 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 6.7 мл метанола и 0.35 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 4 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 2.40 (3H), 3.37 (1H), 3.51-3.64 (1H), 3.73 (1H), 3.84 (1H), 4.00-4.11 (1H), 4.23 (1H), 4.58-4.72 (1H), 7.22 (1H), 7.36-7.44 (1H), 7.59-7.67 (1H), 7.79 (1H), 7.92 (1H), 8.43 (1H), 13.36-13.48 (1H).

Пример 113.

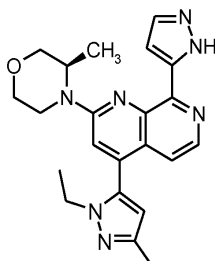
4-(1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 90 мг (0.38 ммоль) 1-этил-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл MeCN и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-(1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



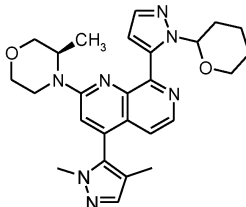
Раствор 127 мг сырого 4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 2.5 мл метанола и 0.26 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 18 мг (0.04 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.20 (3H), 1.29 (3H), 2.28 (3H), 3.51-3.63 (1H), 3.72 (1H), 3.82 (1H), 3.89 (2H), 4.05 (1H), 4.22 (1H), 4.63 (1H), 6.33 (1H), 7.24 (1H), 7.43 (1H), 7.54 (1H), 7.64 (1H), 8.35 (1H), 13.44 (1H).

Пример 114.

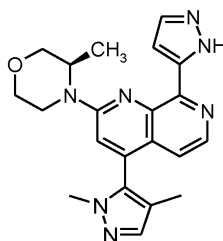
4-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 53 мг (0.38 ммоль) 1(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл MeCN и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



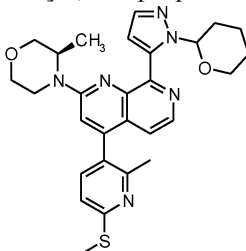
Раствор 102 мг сырого 4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 4.2 мл метанола и 0.22 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 12 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 1.88 (3H), 3.49-3.69 (4H), 3.69-3.76 (1H), 3.82 (1H), 4.06 (1H), 4.25 (1H), 4.64 (1H), 7.05 (1H), 7.44 (1H), 7.50 (1H), 7.58 (1H), 7.65 (1H), 8.35 (1H), 13.44 (1H).

Пример 115.

4-[2-Метил-6-(метилсульфанил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

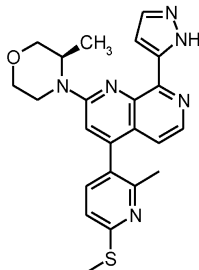
Стадия а). 4-[2-Метил-6-(метилсульфанил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 75 мг (0.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 26 мг (0.14 ммоль) [2-метил-6-(метилсульфанил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты, 11 мг (0.014 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 49 мг (0.36 ммоль)

карбоната калия в 3.0 мл MeCN и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-[2-Метил-6-(метилсульфанил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



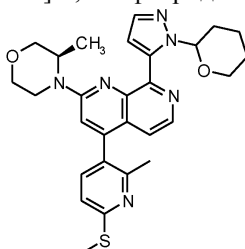
Раствор 119 мг сырого 4-[2-метил-6-(метилсульфанил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 5.5 мл метанола и 0.23 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 15 мг (0.04 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 2.24 (3H), 2.55-2.63 (3H), 3.49-3.64 (1H), 3.72 (1H), 3.82 (1H), 3.98-4.13 (1H), 4.22 (1H), 4.61 (1H), 7.05 (1H), 7.32 (1H), 7.37-7.53 (2H), 7.53-7.70 (2H), 8.30 (1H), 13.42 (1H).

Пример 116.

4-[2-Метил-6-(S-метилсульфонимидоил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

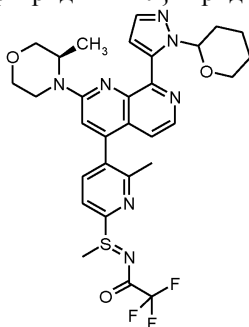
Стадия а). 4-[2-Метил-6-(метилсульфанил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 250 мг (0.47 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 87 мг (0.47 ммоль) [2-метил-6-(метилсульфанил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты, 38 мг (0.047 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 164 мг (1.19 ммоль) карбоната калия в 10.0 мл MeCN и 3.3 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: от 100% Hex до 100% EtOAc) с получением 170 мг (0.33 ммоль) целевого продукта.

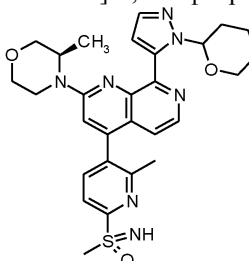
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.15-1.35 (3H), 1.46 (2H), 1.52 -1.69 (1H), 1.88-2.07 (2H), 2.25 (3H), 2.30-2.45 (1H), 2.56-2.64 (3H), 3.14-3.29 (2H), 3.39-3.55 (1H), 3.58-3.68 (1H), 3.68-3.82 (2H), 3.97 (1H), 4.18 (1H), 4.52 (1H), 6.08-6.22 (1H), 6.93-7.06 (1H), 7.10 (1H), 7.32 (1H), 7.37-7.48 (1H), 7.56-7.68 (2H), 8.33 (1H).

Стадия b). 2,2,2-Трифтор-N-[метил(6-метил-5-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} пиридин-2-ил)-λ⁴-сульфанилиден]ацетамид



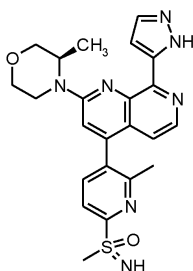
В атмосфере аргона раствор 43 мг (0.38 ммоль) 2,2,2-трифторацетамида в 0.20 мл ТГФ по каплям добавляли к раствору 24 мг (0.25 ммоль) трет-бутилата натрия в 0.25 мл ТГФ таким образом, что температура смеси оставалась ниже 10°C. Вслед за этим к перемешиваемой смеси по каплям добавляли свеже-приготовленный раствор 47 мг (0.16 ммоль) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина в 0.25 мл ТГФ таким образом, что температура смеси оставалась ниже 10°C. Затем смесь перемешивали в течение 10 мин при 10°C. В заключение, к перемешиваемой смеси по каплям добавляли раствор 130 мг (0.25 ммоль) 4-[2-метил-6-(метилсульфанил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 0.8 мл ТГФ таким образом, что температура смеси оставалась ниже 10°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 10°C и затем при комнатной температуре в течение ночи. Загрузку разбавляли 1.0 мл толуола при охлаждении и добавляли водный раствор 32 мг (0.25 ммоль) сульфита натрия в 0.9 мл воды таким образом, что температура смеси оставалась ниже 15°C. Загрузку три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водным раствором хлорида натрия, фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) с получением 28 мг целевого продукта, содержащего незначительное количество примесей.

Стадия c). 4-[2-Метил-6-(S-метилсульфонимидоил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



28 мг (0.045 ммоль) 2,2,2-трифтор-N-[метил(6-метил-5-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} пиридин-2-ил)-λ⁴-сульфанилиден]ацетамида растворяли в 0.87 мл метанола. К этому раствору добавляли 0.31 мл воды. Значение pH довели до 10.5 путем добавления водного раствора гидроксида калия (25%). Добавляли 23 мг (0.038 ммоль) оксона® и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли дополнительное количество - 23 мг (0.038 ммоль) оксона®. Значение pH довели до 10.5 путем добавления водного раствора гидроксида калия (25%). Загрузку перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Загрузку фильтровали и значение pH фильтрата довели до 6-7 путем добавления 1н. водного раствора хлороводорода. Смесь разбавляли водным раствором хлорида натрия и экстрагировали с помощью ДХМ (2×). Объединенные органические фазы промывали водным раствором сульфита натрия (10%), фильтровали с использованием фильтра Ватмана, и концентрировали с получением 10 мг сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия d). 4-[2-Метил-6-(S-метилсульфонимидоил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



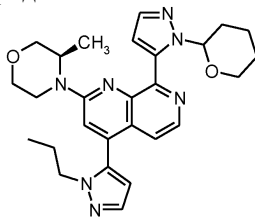
Раствор 10 мг сырого 4-[2-метил-6-(S-метилсульфонимидоил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии с в 1.0 мл метанола и 0.02 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 2 мг (0.004 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.23-1.40 (3H), 2.22-2.41 (3H), 3.25 (3H), 3.38 (1H), 3.46-3.65 (1H), 3.72 (1H), 3.82 (1H), 4.05 (1H), 4.13-4.32 (1H), 4.53 (1H), 4.62 (1H), 6.91-7.11 (1H), 7.46 (1H), 7.58 (1H), 7.66 (1H), 7.99 -8.17 (2H), 8.31 (1H).

Пример 117.

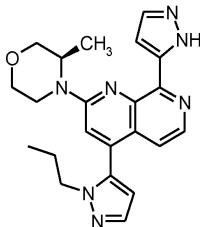
2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 75 мг (0.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 34 мг (0.14 ммоль) 1-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола, 11 мг (0.014 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 49 мг (0.36 ммоль) карбоната калия в 3.0 мл MeCN и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



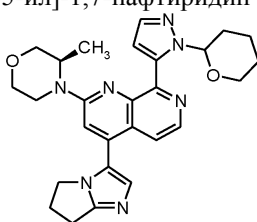
Раствор 110 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 5.4 мл метанола и 0.23 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 11 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 0.64 (3H), 1.29 (3H), 1.63 (2H), 3.34 (1H), 3.59 (1H), 3.73 (1H), 3.82 (1H), 3.89-4.02 (2H), 4.02-4.12 (1H), 4.23 (1H), 4.63 (1H), 6.55 (1H), 7.21 (1H), 7.44 (1H), 7.57 (1H), 7.60-7.74 (2H), 8.35 (1H), 13.43 (1H).

Пример 118.

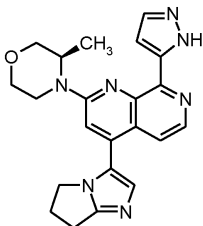
4-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 57 мг (0.38 ммоль) 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-илбороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл MeCN и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



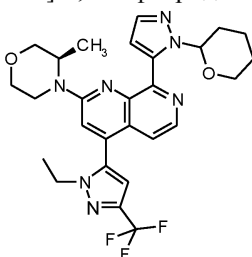
Раствор 166 мг сырого 4-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 3.2 мл метанола и 0.34 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали до суха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 1 мг (0.002 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.19-1.42 (3Н), 2.54-2.71 (2Н), 2.81-3.00 (2Н), 3.58 (1Н), 3.73 (1Н), 3.84 (1Н), 3.97-4.15 (3Н), 4.21 (1Н), 4.63 (1Н), 7.29-7.51 (3Н), 7.64 (1Н), 7.78 (1Н), 8.37 (1Н), 13.42 (1Н).

Пример 119.

4-[1-Этил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

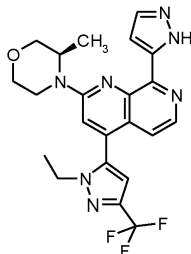
Стадия а). 4-[1-Этил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 75 мг (0.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 30 мг (0.14 ммоль) [1-этил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]бороновой кислоты, 11 мг (0.014 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 49 мг (0.36 ммоль) карбоната калия в 3.0 мл MeCN и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную

смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-[1-Этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



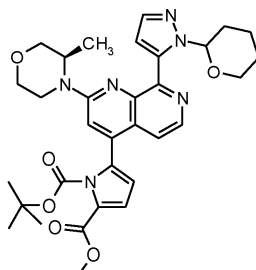
Раствор 118 мг сырого 4-[1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (a) в 5.2 мл метанола и 0.22 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 1 мг (0.002 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.11-1.38 (6H), 3.36 (1H), 3.58 (1H), 3.72 (1H), 3.83 (1H), 4.07 (3H), 4.24 (1H), 4.64 (1H), 7.10 (1H), 7.17 (1H), 7.36-7.48 (1H), 7.66 (1H), 7.72 (1H), 8.36 (1H), 13.40 (1H).

Пример 120.

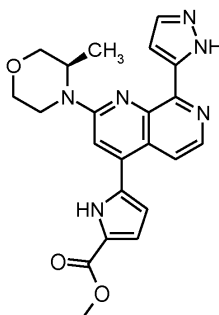
Метил 5-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}-1H-пиррол-2-карбоксилат

Стадия a). 1-трет-Бутил 2-метил 5-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}-1H-пиррол-1,2-дикарбоксилат



Суспензию 75 мг (0.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 38 мг (0.14 ммоль) [1-(трет-бутоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)-1H-пиррол-2-ил]бороновой кислоты, комплекса 11 мг (0.014 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 49 мг (0.36 ммоль) карбоната калия в 3.0 мл MeCN и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). Метил 5-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}-1H-пиррол-2-карбоксилат



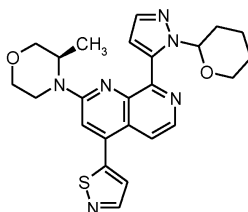
Раствор 115 мг сырого 1-трет-бутил 2-метил 5-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}-1Н-пиррол-1,2-дикарбоксилата из стадии (а) в 5.5 мл метанола и 0.23 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 5 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.32 (3H), 3.36-3.44 (1H), 3.52 -3.65 (1H), 3.72 (1H), 3.78-3.93 (4H), 3.99-4.16 (1H), 4.24 (1H), 4.66 (1H), 6.72 (1H), 7.03 (1H), 7.39 (1H), 7.49-7.59 (1H), 7.59-7.70 (1H), 7.84 (1H), 8.38 (1H), 12.60 (1H), 13.40 (1H).

Пример 121.

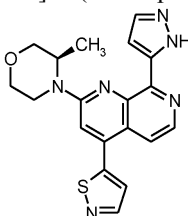
2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-4-(1,2-тиазол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-4-(1,2-тиазол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 80 мг (0.38 ммоль) 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-тиазола, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.3 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-4-(1,2-тиазол-5-ил)-1,7-нафтиридин



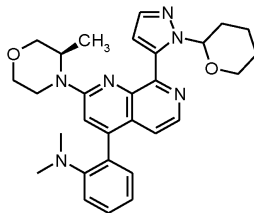
Раствор 155 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-4-(1,2-тиазол-5-ил)-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 1.5 мл метанола и 0.39 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 5 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.31 (3H), 3.40 (1H), 3.57 (1H), 3.72 (1H), 3.83 (1H), 4.05 (1H), 4.17-4.34 (1H), 4.59-4.83 (1H), 7.41 (1H), 7.57-7.75 (3H), 7.89 (1H), 8.40 (1H), 8.80 (1H), 13.39 (1H).

Пример 122.

N,N-Диметил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин.

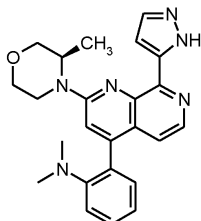
Стадия а). N,N-Диметил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 63 мг (0.38 ммоль) [2-(диметиламино)-

фенил]бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакцию смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). N,N-Диметил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин



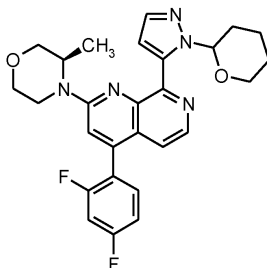
Раствор 180 мг сырого N,N-диметил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}анилина из стадии (а) в 1.7 мл метанола и 0.42 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 40 мг (0.10 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.28 (3H), 2.45 (6H), 3.60 (1H), 3.70-3.78 (1H), 3.78-3.86 (1H), 3.97-4.12 (1H), 4.21 (1H), 4.59 (1H), 7.03-7.19 (2H), 7.19-7.29 (2H), 7.36-7.54 (3H), 7.64 (1H), 8.25 (1H), 13.40 (1H).

Пример 123.

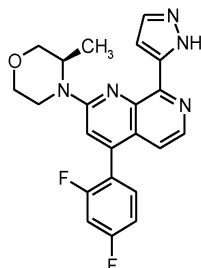
4-(2,4-Дифторфенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(2,4-Дифторфенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 60 мг (0.38 ммоль) (2,4-дифторфенил)-бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакцию смесь перемешивали при 110°C в течение 90 мин. После охлаждения реакцию смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(2,4-Дифторфенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Раствор 126 мг сырого 4-(2,4-дифторфенил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 5.7 мл метанола и 0.26 мл 2н. хлористово-

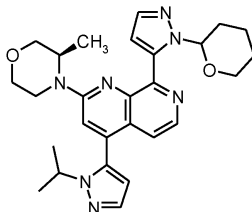
дородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 12 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 3.38 (1H), 3.57 (1H), 3.68-3.75 (1H), 3.82 (1H), 4.05 (1H), 4.22 (1H), 4.64 (1H), 7.17 (1H), 7.31-7.38 (1H), 7.42 (1H), 7.49-7.58 (2H), 7.60-7.70 (2H), 8.32 (1H), 13.18 (1H).

Пример 124.

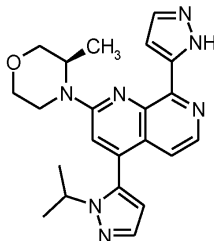
4-(1-Изопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(1-Изопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 58 мг (0.38 ммоль) (1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 2.0 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 60 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(1-Изопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



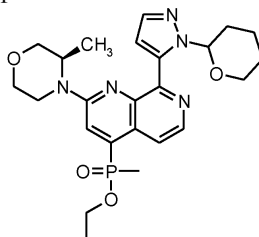
Раствор 126 мг сырого 4-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 4.0 мл метанола и 0.20 мл 2N. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 14 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.32 (9H), 3.59 (1H), 3.72 (1H), 3.82 (1H), 4.06 (1H), 4.13-4.31 (2H), 4.52-4.74 (1H), 6.51 (1H), 7.14 (1H), 7.43 (1H), 7.54 (1H), 7.66 (1H), 7.71 (1H), 8.35 (1H), 13.43 (1H).

Пример 125.

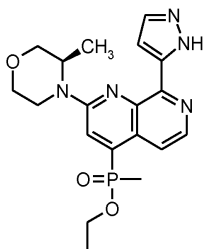
Этил метил{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил} фосфинат

Стадия а). Этил метил{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} фосфинат



Смесь 250 мг (0.47 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 53 мг (0.47 ммоль) этил метилфосфината, 2 мг (0.009 ммоль) ацетата палладия(II), 6 мг (0.01 ммоль) 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцена и 0.11 мл (0.62 ммоль) этилдиизопропиламина в 2.1 мл ДМФА и 0.24 мл 1,2-диметоксиэтана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем при 110°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу насыщали твердым хлоридом натрия и экстрагировали смесью ТГФ и этилацетата (1:1). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). Этил метил{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}фосфинат



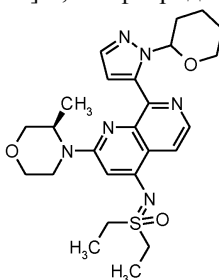
Раствор 310 мг сырого этил метил{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фосфината из стадии (а) в 2.9 мл метанола и 0.75 мл 2Н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 15 мг предполагаемой соли целевого продукта. Вещество переносили в 13 мл этилацетата и 2 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением 8 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.18-1.28 (3H), 1.28-1.37 (3H), 1.81-1.97 (3H), 3.58 (1H), 3.72 (1H), 3.85 (1H), 3.88-3.98 (1H), 4.00-4.12 (2H), 4.12-4.21 (1H), 4.60 (1H), 7.37 (1H), 7.65 (1H), 7.80 (1H), 8.11 (1H), 8.33-8.51 (1H), 13.45 (1H).

Пример 126.

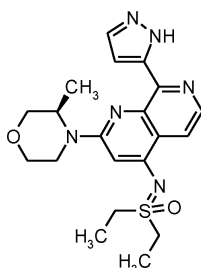
4-{[Диэтил(оксидо)- λ^6 -сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-{[Диэтил(оксидо)- λ^6 -сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргоном 8 мг (0.014 ммоль) 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена и 7 мг (0.007 ммоль) трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) добавляли к смеси 75 мг (0.142 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 22 мг (0.19 ммоль) (3-этилсульфонимидоил)этана и 69 мг (0.21 ммоль) карбоната цезия в 0.67 мл толуола. Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия б). 4-{{Диэтил(оксидо)-λ⁶-сульфанилиден}амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



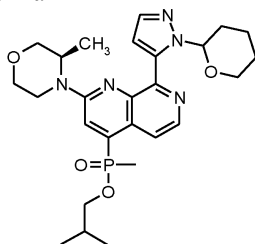
0.14 мл (0.29 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 71 мг сырого 4-{{диэтил(оксидо)-λ⁶-сульфанилиден}амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 3.2 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 25 мг (0.06 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.25 (3H), 1.29-1.40 (6H), 3.20-3.31 (1H), 3.48-3.67 (5H), 3.71 (1H), 3.83 (1H), 3.94-4.14 (2H), 4.39 (1H), 6.84 (s, 1H), 7.34 (1H), 7.60 (1H), 7.88 (1H), 8.29 (1H), 13.35 (1H).

Пример 127.

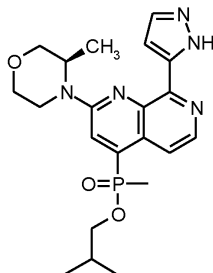
Изобутил метил{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фосфинат

Стадия а). Изобутил метил{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фосфинат



Смесь 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 26 мг (0.19 ммоль) сложного изобутилового эфира метилфосфоновой кислоты, 1 мг (0.004 ммоль) ацетата палладия(II), 2 мг (0.004 ммоль) 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцена и 0.01 мл (0.25 ммоль) этилдиизопропиламина в 0.9 мл ДМФА и 0.1 мл 1,2-диметоксиэтана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем при 110°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу насыщали твердым хлоридом натрия и экстрагировали смесью ТГФ и этилацетата (1:1). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). Изобутил метил{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фосфинат



Раствор 135 мг сырого изобутил метил{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фосфината из стадии (а) в 1.2 мл метанола и 0.3 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концен-

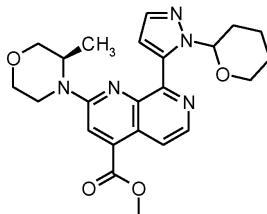
трировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 26 мг (0.06 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.88 (6H), 1.31 (3H), 1.90 (3H), 3.30-3.45 (1H), 3.52-3.64 (2H), 3.72 (1H), 3.76-3.91 (2H), 4.07 (1H), 4.11- 4.27 (2H), 4.47-4.71 (1H), 7.37 (1H), 7.64 (1H), 7.79 (1H), 8.10 (1H), 8.44 (1H), 13.41 (1H).

Пример 128.

2-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}пропан-2-ол

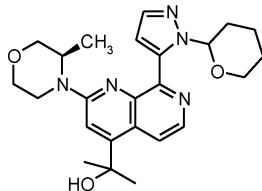
Стадия а). Метил 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилат



В автоклаве смесь 2527 мг (4.79 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 203 мг (0.48 ммоль) 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропана, 108 мг (0.48 ммоль) ацетата палладия(II) и 1.3 мл триэтиламина (9.6 ммоль) в 34 мл ДМФА и 18 мл метанола продували монооксидом углерода при комнатной температуре. Давление монооксида углерода в автоклаве поднимали до 16.5 бар и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Давление в автоклаве сбрасывали и затем поднимали монооксидом углерода до 20.9 бар. Смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Давление в автоклаве сбрасывали и после охлаждения смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: от 100% Hex до 100% EtOAc) с получением 1537 мг (3.51 ммоль) целевого продукта.

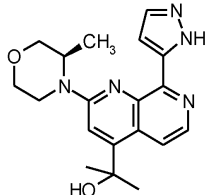
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.22 (3H), 1.35-1.52 (2H), 1.52-1.72 (1H), 1.82-2.05 (2H), 2.28-2.45 (1H), 3.14-3.31 (2H), 3.43-3.57 (1H), 3.57-3.85 (3H), 3.91-4.05 (4H), 4.12 (1H), 4.40-4.61 (1H), 5.90-6.18 (1H), 6.89 (1H), 7.59-7.68 (1H), 7.86 (1H), 8.19 (1H), 8.47 (1H).

Стадия б). 2-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пропан-2-ол



0.23 мл (0.69 ммоль) 3.0 М раствора метилбромида магния в диэтиловом эфире по каплям добавляли к перемешиваемому раствору 100 мг (0.23 ммоль) метил 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилата в 3.8 мл ТГФ при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 150 мин. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия в). 2-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}пропан-2-ол



Раствор 91 мг сырого 2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пропан-2-ола из стадии (б) в 1.8 мл метанола и 0.21 мл 2N. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 14 мг (0.04 ммоль) целевого продукта.

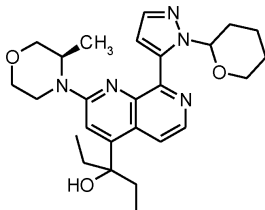
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.28 (3H), 1.69 (6H), 3.57 (1H), 3.72 (1H), 3.84 (1H), 4.06

(1H), 4.09-4.18 (1H), 4.58 (1H), 5.59 (1H), 7.35 (1H), 7.42 (1H), 7.61 (1H), 8.26-8.38 (2H), 13.35 (1H).

Пример 129.

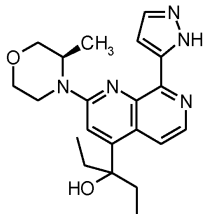
3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}пентан-3-ол.

Стадия а). 3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пентан-3-ол



0.46 мл (1.37 ммоль) 3.0 М раствора этилбромид магния в диэтиловом эфире по каплям добавляли к перемешиваемому раствору 200 мг (0.46 ммоль) метил 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилата в 7.7 мл ТГФ при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 150 мин. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}пентан-3-ол



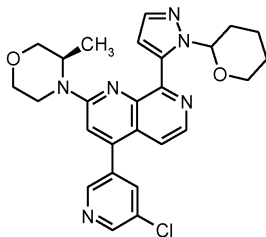
Раствор 211 мг сырого 3-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пентан-3-ола из стадии (а) в 5.0 мл метанола и 0.45 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 6 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.66 (6H), 1.26 (3H), 1.84-2.07 (2H), 2.17 (2H), 3.59 (1H), 3.75 (1H), 3.84 (1H), 3.99-4.15 (2H), 4.51 (1H), 5.17 (1H), 7.35 (1H), 7.53 (1H), 7.61 (1H), 8.11 (1H), 8.31 (1H), 13.34 (1H).

Пример 130.

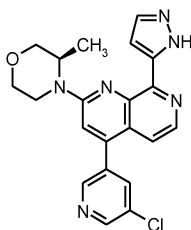
4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 75 мг (0.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 45 мг (0.28 ммоль) (5-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты, 11 мг (0.014 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 185 мг (0.57 ммоль) карбоната цезия в 1.0 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 90 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(5-Хлорпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



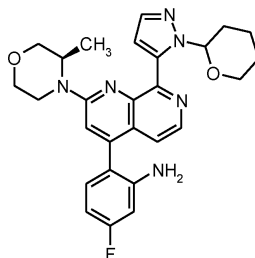
Раствор 120 мг сырого 4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 5.0 мл метанола и 0.24 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 8 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.31 (3H), 3.36-3.41 (1H), 3.57 (1H), 3.72 (1H), 3.84 (1H), 4.06 (1H), 4.25 (1H), 4.55-4.77 (1H), 7.38 (1H), 7.43 (1H), 7.59 (1H), 7.66 (1H), 8.26 (1H), 8.35 (1H), 8.75 (1H), 8.83 (1H), 13.34 (1H).

Пример 131.

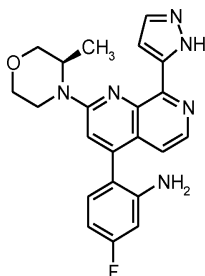
5-Фтор-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин.

Стадия а). 5-Фтор-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 90 мг (0.38 ммоль) 5-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл ацетонитрила и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 5-Фтор-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин



Раствор 147 мг сырого 5-фтор-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}анилина из стадии (а) в 5.8 мл метанола и 0.30 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 14 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

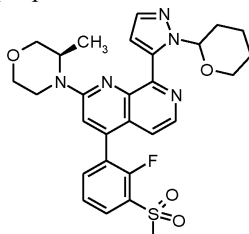
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.31 (3H), 3.48-3.65 (1H), 3.66-3.77 (1H), 3.82 (1H), 4.05

(1H), 4.15-4.30 (1H), 4.50-4.73 (1H), 5.20 (2H), 6.37-6.54 (1H), 6.58 (1H), 7.04 (1H), 7.14 (1H), 7.35 (1H), 7.44 (1H), 7.64 (1H), 8.28 (1H), 13.41 (1H).

Пример 132.

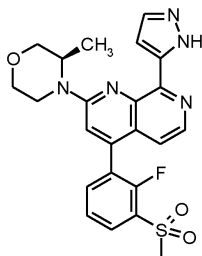
4-[2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 57 мг (0.19 ммоль) 2-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 2.0 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 90 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-[2-Фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



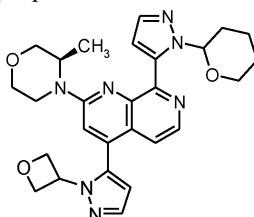
Раствор 105 мг сырого 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.19 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 14 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.32 (3H), 3.36-3.44 (4H), 3.58 (1H), 3.72 (1H), 3.83 (1H), 4.05 (1H), 4.23 (1H), 4.65 (1H), 7.18 (1H), 7.44 (1H), 7.52-7.82 (3H), 7.90-8.02 (1H), 8.02-8.16 (1H), 8.34 (1H), 13.43 (1H).

Пример 133.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-5-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

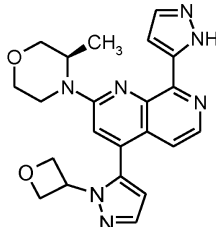
Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-5-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 94 мг (0.38 ммоль) 1-(оксетан-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл ацетонитрила и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную

смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-5-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



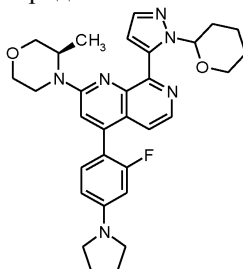
Раствор 119 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-5-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.24 мл 2N. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 11 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.19-1.39 (3H), 3.57 (1H), 3.72 (1H), 3.83 (1H), 4.06 (1H), 4.21 (1H), 4.62 (1H), 4.73 (2H), 5.00 (2H), 5.25-5.44 (1H), 6.65 (1H), 7.09 (1H), 7.43 (1H), 7.48 (1H), 7.58-7.71 (1H), 7.88 (1H), 8.26-8.40 (1H), 13.45 (1H).

Пример 134.

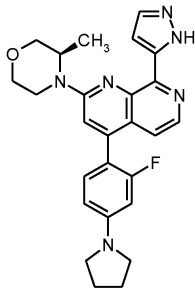
4-[2-Фтор-4-(пирролидин-1-ил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[2-Фтор-4-(пирролидин-1-ил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 79 мг (0.38 ммоль) [2-фтор-4-(пирролидин-1-ил)фенил]бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-[2-Фтор-4-(пирролидин-1-ил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Раствор 180 мг сырого 4-[2-фтор-4-(пирролидин-1-ил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 1.5 мл метанола и 0.38 мл

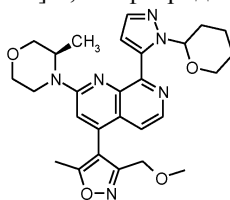
2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 44 мг (0.10 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 1.96-2.07 (4H), 3.27-3.33 (4H), 3.58 (1H), 3.72 (1H), 3.82 (1H), 4.05 (1H), 4.14-4.25 (1H), 4.56-4.70 (1H), 6.47-6.58 (2H), 7.24-7.48 (4H), 7.64 (1H), 8.31 (1H), 13.41 (1H).

Пример 135.

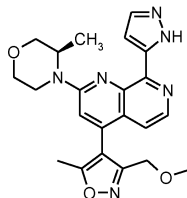
4-[3-(Метоксиметил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[3-(Метоксиметил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 75 мг (0.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 24 мг (0.14 ммоль) [3-(метоксиметил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]бороновой кислоты, 11 мг (0.014 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и 49 мг (0.36 ммоль) карбоната калия в 3.0 мл ацетонитрила и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-[3-(Метоксиметил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



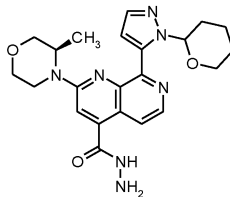
Раствор 111 мг сырого 4-[3-(метоксиметил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.22 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 11 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.25-1.36 (3H), 2.34 (3H), 3.09 (3H), 3.37 (1H), 3.59 (1H), 3.73 (1H), 3.83 (1H), 4.07 (1H), 4.20 (1H), 4.37 (1H), 4.50 (1H), 4.54-4.64 (1H), 7.29 (1H), 7.41 (1H), 7.55 (1H), 7.65 (1H), 8.34 (1H), 13.14 (1H).

Пример 136.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

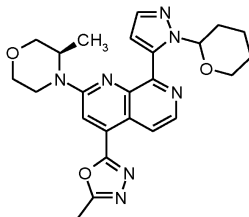
Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-карбогидразид



0.06 мл (1.14 ммоль) гидразин гидрата добавляли к раствору 50 мг (0.11 ммоль) метил 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилата в 2 мл этанола и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с

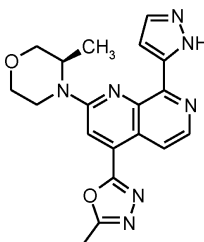
получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



0.03 мл (0.34 ммоль) трифторуксусной кислоты добавляли к раствору сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-карбогидразида из стадии (а) в 1.5 мл триметил ортоацетата. Смесь перемешивали при 95°C в течение 60 мин. После охлаждения реакционную смесь концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия с). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



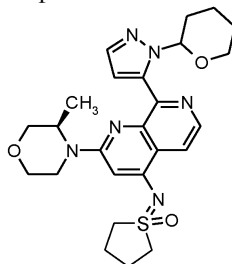
Раствор 47 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (b) в 3.0 мл метанола и 0.10 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 5 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.31 (3H), 2.63-2.82 (3H), 3.37-3.46 (1H), 3.59 (1H), 3.74 (1H), 3.85 (1H), 4.08 (1H), 4.21 (1H), 4.65 (1H), 7.40 (1H), 7.66 (1H), 7.96 (1H), 8.49 (1H), 8.62 (1H), 13.45 (1H).

Пример 137.

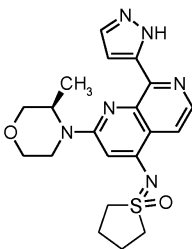
N-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}тетрагидро-1Н-1λ⁴-тиофен-1-имин 1-оксид.

Стадия а). N-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}тетрагидро-1Н-1λ⁴-тиофен-1-имин 1-оксид



Под аргонем 8 мг (0.014 ммоль) 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена и 7 мг (0.007 ммоль) трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) добавляли к смеси 75 мг (0.142 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 22 мг (0.19 ммоль) тетрагидро-1Н-1λ⁴-тиофен-1-имин 1-оксида и 69 мг (0.21 ммоль) карбоната цезия в 0.67 мл толуола. Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия б). N-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}тетрагидро-1H-1λ⁴-тиофен-1-имин 1-оксид



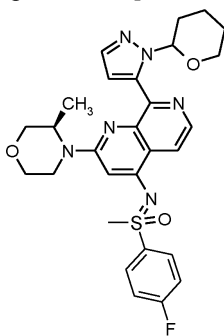
0.15 мл (0.29 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 72 мг сырого N-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}тетрагидро-1H-1λ⁴-тиофен-1-имин 1-оксида в 3.3 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 26 мг (0.06 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.26 (3H), 2.07-2.24 (2H), 2.24-2.37 (2H), 3.18-3.30 (1H), 3.44-3.69 (5H), 3.72 (1H), 3.83 (1H), 3.95-4.13 (2H), 4.44 (1H), 6.67 (1H), 7.35 (1H), 7.60 (1H), 7.89 (1H), 8.29 (1H), 13.36 (1H).

Пример 138.

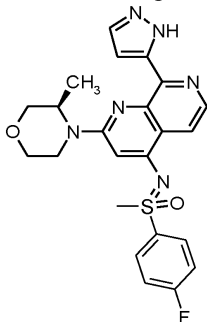
4-{[(4-Фторфенил)(метил)оксидо-λ⁶-сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин, смесь 2 диастереоизомеров.

Стадия а). 4-{[(4-Фторфенил)(метил)оксидо-λ⁶-сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргоном 8 мг (0.014 ммоль) 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена и 7 мг (0.007 ммоль) трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) добавляли к смеси 75 мг (0.142 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 32 мг (0.19 ммоль) 1-фтор-4-(S-метилсульфонимидоил)бензола и 69 мг (0.21 ммоль) карбоната цезия в 0.67 мл толуола. Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия б). 4-{[(4-Фторфенил)(метил)оксидо-λ⁶-сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин, смесь 2 диастереоизомеров



0.23 мл (0.29 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 125 мг сырого 4-{[(4-фторфенил)(метил)оксидо-λ⁶-сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 5.1 мл метанола и реакционную смесь

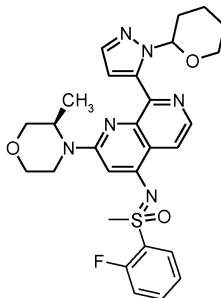
перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 24 мг (0.05 ммоль) целевого продукта в виде смеси 2 стереоизомеров.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.82 (3H), 1.16 (3H), 3.00-3.17 (2H), 3.41-3.55 (2H), 3.55-3.67 (2H), 3.67-3.78 (8H), 3.78-3.92 (2H), 3.98 (3H), 4.14 (1H), 6.44 (1H), 6.56 (1H), 7.28 (2H), 7.49 (4H), 7.56 (2H), 7.92-8.17 (6H), 8.33 (2H), 13.29 (2H).

Пример 139.

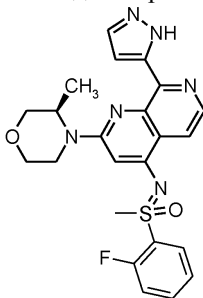
4-{[(2-Фторфенил)(метил)оксидо- λ^6 -сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин, смесь 2 диастереоизомеров

Стадия а). 4-{[(2-Фторфенил)(метил)оксидо- λ^6 -сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Под аргоном 8 мг (0.014 ммоль) 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена и 7 мг (0.007 ммоль) трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) добавляли к смеси 75 мг (0.142 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 32 мг (0.19 ммоль) 1-фтор-2-(S-метилсульфонимидоил)бензола и 69 мг (0.21 ммоль) карбоната цезия в 0.67 мл толуола. Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия б). 4-{[(2-Фторфенил)(метил)оксидо- λ^6 -сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин, смесь 2 диастереоизомеров



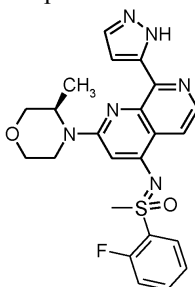
0.20 мл (0.29 ммоль) 2N. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 110 мг сырого 4-{[(2-фторфенил)(метил)оксидо- λ^6 -сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина в 4.5 мл метанола и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Смесь подщелачивали путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 28 мг (0.06 ммоль) целевого продукта в виде смеси 2 стереоизомеров.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.82 (3H), 1.15 (3H), 2.99-3.17 (2H), 3.46 (2H), 3.57 (1H), 3.60-3.67 (1H), 3.71 (2H), 3.74-3.92 (8H), 3.92-4.06 (3H), 4.12 (1H), 6.47 (1H), 6.52 (1H), 7.27 (2H), 7.38-7.54 (4H), 7.56 (2H), 7.73-7.84 (2H), 7.91-7.96 (2H), 8.11 (1H), 8.11 (1H), 8.27-8.34 (2H), 13.28 (2H).

Примеры 140 и 141.

4-{[(2-Фторфенил)(метил)оксидо- λ^6 -сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин, диастереоизомер 1.

4-{[(2-Фторфенил)(метил)оксидо- λ^6 -сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин, диастереоизомер 2



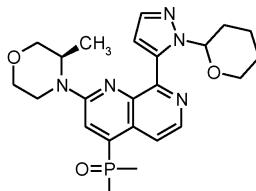
Смесь 2 стереоизомеров из примера 139 разделяли на отдельные стереоизомеры, используя препаративную хиральную ВЭЖХ:

Система:	Labomatic Pump HD-5000, Labomatic SP-3000, Labocord 5000, Labomatic Labcol Vario 4000, Gilson GX-241		
Колонка:	Chiralpak IA 5 мкм 250 x 30 мм		
Растворитель:	EtOH/метанол/диэтиламин 50:50:0.1 (об./об./об.)		
Поток:	35 мл/мин.		
Температура:	КТ		
Раствор:	25 мг/3 мл ДХМ/MeOH		
Инъекция:	5 x 0.6 мл		
Детектирование:	УФ 254 нм		
	Время удержания в мин.	чистота в %	выход
Пример 140 Стереоизомер 1	7.4 – 7.9	93	6 мг (0.01 ммоль)
Пример 141 Стереоизомер 2	8.6 – 9.2	93	6 мг (0.01 ммоль)

Пример 142.

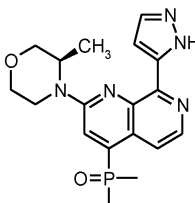
4-(Диметилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(Диметилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 35 мг (0.32 ммоль) диметилфосфиноксида, 33 мг (0.028 ммоль) тетракис-(трифенилфосфин)палладия(0) и 0.06 мл (0.43 ммоль) триэтиламина в 0.9 мл ацетонитрила дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(Диметилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Раствор 210 мг сырого 4-(диметилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 2.1 мл метанола и 0.53 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объе-

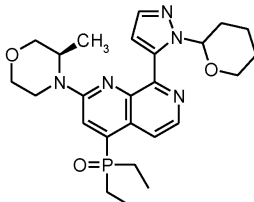
диненные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 13 мг (0.04 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 1.94 (3H), 1.90 (3H), 3.36-3.43 (1H), 3.57 (1H), 3.72 (1H), 3.85 (1H), 4.07 (1H), 4.18 (1H), 4.55-4.71 (1H), 7.37 (1H), 7.54-7.74 (2H), 8.32-8.51 (2H), 13.40 (1H).

Пример 143.

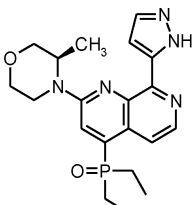
4-(Диэтилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(Диэтилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 32 мг (0.28 ммоль) диэтилфосфан оксида, 1.3 мг (0.006 ммоль) ацетата палладия(II), 3.5 мг (0.006 ммоль) 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцена и 0.06 мл (0.37 ммоль) этилдиизопропиламина в 1.2 мл ДМФА и 0.14 мл 1,2-диметоксиэтана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем при 110°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу насыщали твердым хлоридом натрия и экстрагировали смесью ТГФ и этилацетата (1:1). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(Диэтилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



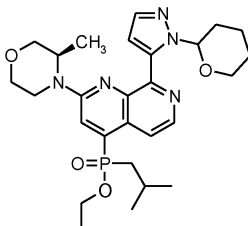
Раствор 190 мг сырого 4-(диэтилфосфорил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 1.8 мл метанола и 0.45 мл 2N. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 25 мг (0.06 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.89-1.12 (6H), 1.18-1.35 (3H), 2.09-2.31 (4H), 3.59 (1H), 3.74 (1H), 3.84 (1H), 4.07 (1H), 4.18 (1H), 4.62 (1H), 7.37 (1H), 7.54-7.81 (2H), 8.39 (1H), 8.50 (1H), 13.40 (1H).

Пример 144.

Этил изобутил{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}фосфинат.

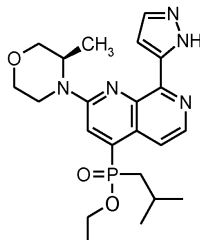
Стадия а). Этил изобутил{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фосфинат



Смесь 250 мг (0.47 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 71 мг (0.47 ммоль) этил (2-метилпропил)-фосфината, 2.1 мг (0.009 ммоль) ацетата палладия(II), 5.8 мг (0.01 ммоль) 1,1'-бис-(дифенилфосфино)-

ферроцена и 0.11 мл (0.62 ммоль) этилдиизопропиламина в 2.1 мл ДМФА и 0.24 мл 1,2-диметоксиэтана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем при 110°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу насыщали твердым хлоридом натрия и экстрагировали смесью ТГФ и этилацетата (1:1). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). Этил изобутил{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}фосфинат



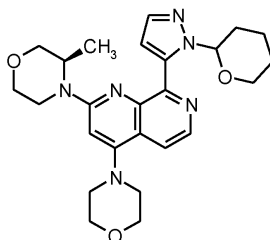
Раствор 456 мг сырого этил изобутил{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фосфината из стадии (a) в 3.9 мл метанола и 1.0 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 29 мг (0.07 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.79-0.96 (3H), 1.03 (3H), 1.13-1.42 (6H), 1.90-2.19 (4H), 3.59 (1H), 3.73 (1H), 3.79-3.93 (2H), 3.97-4.27 (3H), 4.42-4.72 (1H), 7.38 (1H), 7.64 (1H), 7.81 (1H), 8.10 (1H), 8.45 (1H), 13.42 (1H).

Пример 145.

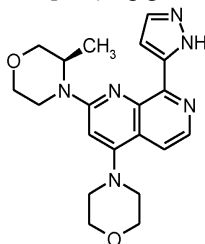
2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия a). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 50 мг (0.095 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 28 мг (0.32 ммоль) морфолина в 0.14 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 150 мин под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и ТГФ и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Раствор 45 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (a) в 0.45 мл метанола и 0.11 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные ус-

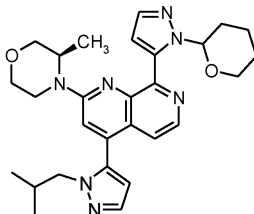
ловия) с получением 16 мг (0.04 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.25 (3H), 3.07-3.23 (4H), 3.54 (1H), 3.69 (1H), 3.77-3.91 (5H), 3.98-4.07 (1H), 4.11 (1H), 4.57 (1H), 6.77 (1H), 7.33 (1H), 7.59 (1H), 7.63 (1H), 8.29 (1H), 13.33 (1H).

Пример 146.

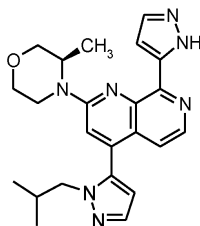
4-(1-Изобутил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(1-Изобутил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 75 мг (0.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 36 мг (0.14 ммоль) 1-изобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола, 11 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 49 мг (0.36 ммоль) карбоната калия в 3.0 мл ацетонитрила и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(1-Изобутил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



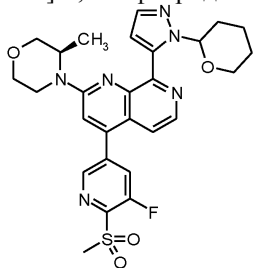
Раствор 105 мг сырого 4-(1-изобутил-1H-пиразол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридинпиз стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.21 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 8 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.64 (6H), 1.16-1.36 (3H), 1.82-2.04 (1H), 3.50-3.67 (1H), 3.69-3.96 (4H), 3.98-4.14 (1H), 4.23 (1H), 4.62 (1H), 6.56 (1H), 7.23 (1H), 7.44 (1H), 7.57 (1H), 7.65 (1H), 7.71 (1H), 8.36 (1H), 13.43 (1H).

Пример 147.

4-[5-Фтор-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

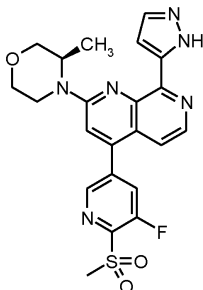
Стадия а). 4-[5-Фтор-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 75 мг (0.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 86 мг (0.28 ммоль) 3-фтор-2-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина, 12 мг (0.014 ммоль) ком-

плекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 185 мг (0.57 ммоль) карбоната цезия в 1.0 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакцию смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-[5-Фтор-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



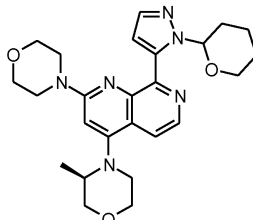
Раствор 118 мг сырого 4-[5-фтор-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 1.0 мл метанола и 0.25 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 1 мг (0.002 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.27-1.33 (3H), 3.45-3.63 (5H), 3.71 (1H), 3.83 (1H), 4.05 (1H), 4.23 (1H), 4.65 (1H), 7.33-7.54 (2H), 7.64 (2H), 8.34 (1H), 8.43 (1H), 8.80 (1H), 13.42 (1H).

Пример 148.

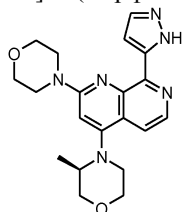
4-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 100 мг (0.99 ммоль) (3R)-3-метилморфолина в 0.43 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение ночи под аргоном. После охлаждения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



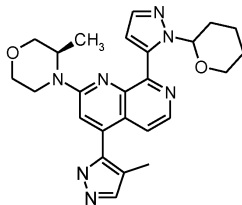
Раствор 190 мг сырого 4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 1.9 мл метанола и 0.47 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 18 мг (0.05 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.93 (3H), 2.82 (1H), 3.38-3.47 (1H), 3.54 (1H), 3.65-3.86 (10H), 3.91 (1H), 3.98 (1H), 6.96 (1H), 7.36 (1H), 7.61 (1H), 7.71 (1H), 8.33 (1H), 13.35 (1H).

Пример 149.

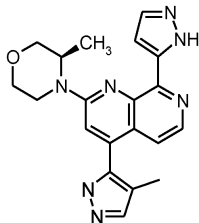
2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 48 мг (0.38 ммоль) (3-метил-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл ацетонитрила и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



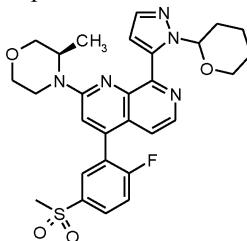
Раствор 111 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 5.0 мл метанола и 0.24 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 12 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 2.07 (3H), 3.59 (1H), 3.73 (1H), 3.83 (1H), 4.06 (1H), 4.20 (1H), 4.62 (1H), 7.25 - 7.52 (2H), 7.64 (2H), 7.76 (1H), 8.34 (1H), 13.11 (1H), 13.41 (1H).

Пример 150.

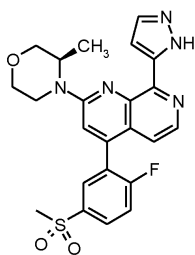
4-[2-Фтор-5-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[2-Фтор-5-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 83 мг (0.38 ммоль) [2-фтор-5-(метилсульфонил)фенил]бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл ацетонитрила и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-[2-Фтор-5-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

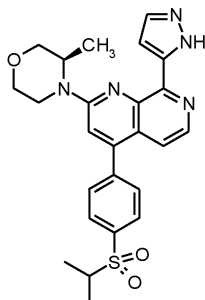


Раствор 83 мг сырого 4-[2-фтор-5-(метилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.15 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 29 мг (0.06 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.32 (3H), 3.37 (1H), 3.35 (3H), 3.58 (1H), 3.72 (1H), 4.05 (1H), 4.21 (1H), 4.65 (1H), 7.17 (1H), 7.45 (1H), 7.65 (2H), 7.77 (1H), 8.07-8.28 (2H), 8.33 (1H), 13.45 (1H).

Пример 151.

4-[4-(Изопропилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



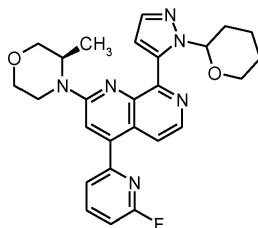
4-[4-(Изопропилсульфонил)фенил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин выделяли в виде побочного продукта в небольших количествах при получении примера 25.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.25 (6H), 3.55 (1H), 3.81 (8H), 7.38 (1H), 7.44 (1H), 7.59 (1H), 7.65 (1H), 7.74-7.94 (2H), 7.95-8.15 (2H), 8.35 (1H), 13.43 (1H).

Пример 152.

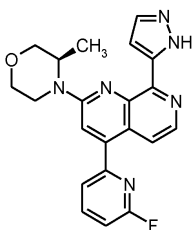
4-(6-Фторпиридин-2-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(6-Фторпиридин-2-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 53 мг (0.38 ммоль) (6-фторпиридин-2-ил)бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-(6-Фторпиридин-2-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



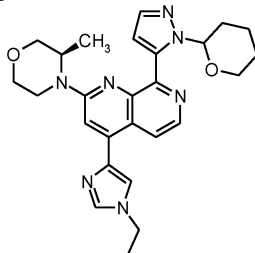
Раствор 92 мг сырого 4-(6-фторпиридин-2-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.19 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 12 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.31 (3H), 3.35-3.42 (1H), 3.58 (1H), 3.73 (1H), 3.84 (1H), 4.06 (1H), 4.16-4.29 (1H), 4.59-4.75 (1H), 7.37-7.46 (2H), 7.59-7.67 (2H), 7.72 (1H), 7.82 (1H), 8.26 (1H), 8.36 (1H), 13.43 (1H).

Пример 153.

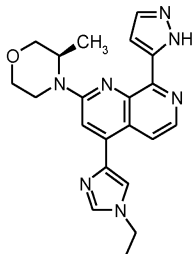
4-(1-Этил-1H-имидазол-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(1-Этил-1H-имидазол-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 83 мг (0.38 ммоль) 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазола, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл ацетонитрила и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-(1-Этил-1H-имидазол-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



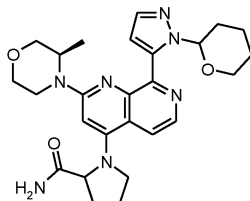
Раствор 130 мг сырого 4-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.28 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 12 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.29 (3H), 1.46 (3H), 3.51-3.64 (1H), 3.74 (1H), 3.85 (1H), 3.99-4.26 (4H), 4.62 (1H), 7.38 (1H), 7.51-7.73 (2H), 7.88-8.00 (1H), 8.09 (1H), 8.36 (1H), 8.61 (1H), 13.38 (1H).

Пример 154.

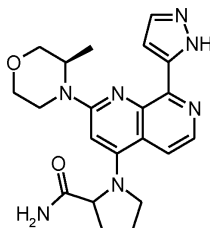
1-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}пролинамид.

Стадия а). 1-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пролинамид



Смесь 150 мг (0.28 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 110 мг (0.97 ммоль) пролинамида в 0.42 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 3 ч под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 1-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}пролинамид



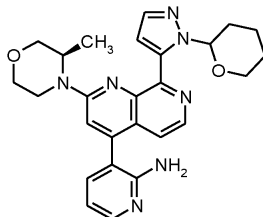
Раствор 233 мг сырого 1-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пролинамида из стадии (а) в 2.2 мл метанола и 0.55 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 18 мг (0.05 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.16-1.32 (3H), 1.82-2.10 (3H), 2.28-2.36 (1H), 3.24 (1H), 3.45-3.61 (1H), 3.68 (2H), 3.82 (1H), 4.01- 4.21 (3H), 4.26-4.52 (2H), 6.20 (1H), 7.16 (1H), 7.31 (1H), 7.58 (1H), 7.66 (1H), 7.87 (1H), 8.21 (1H), 13.36 (1H).

Пример 155.

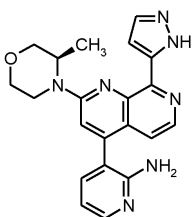
3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}пиридин-2-амин.

Стадия а). 3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пиридин-2-амин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 42 мг (0.19 ммоль) 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.5 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 90 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил} пиридин-2-амин



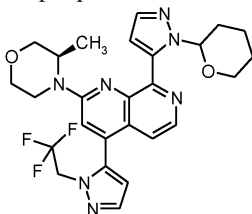
Раствор 76 мг сырого 3-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} пиридин-2-амин из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.16 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 7 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.31 (3H), 3.57 (1H), 3.71 (1H), 3.82 (1H), 4.06 (1H), 4.21 (1H), 4.57-4.67 (1H), 5.71 (2H), 6.72 (1H), 7.12 (1H), 7.29-7.54 (3H), 7.64 (1H), 8.11 (1H), 8.29 (1H), 13.42 (1H).

Пример 156.

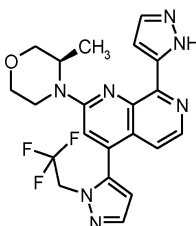
2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 74 мг (0.38 ммоль) [1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 2.0 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



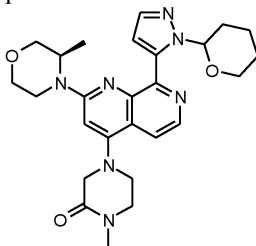
Раствор 107 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.20 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 7 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.48 (3H), 3.61 (1H), 3.68-3.81 (1H), 3.81-4.00 (2H), 4.05 (1H), 4.20 (1H), 4.50 (1H), 4.89 (2H), 6.79 (1H), 7.33 (1H), 7.42 (1H), 7.67-7.79 (2H), 8.08 (1H), 8.47 (1H).

Пример 157.

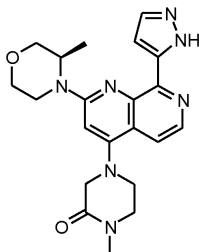
1-Метил-4-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}пиперазин-2-он.

Стадия а). 1-Метил-4-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пиперазин-2-он



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 150 мг (0.99 ммоль) гидрохлорида 1-метилпиперазин-2-она и 0.28 мл (1.99 ммоль) триэтиламина в 0.43 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение ночи под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 1-Метил-4-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}пиперазин-2-он



Раствор 207 мг сырого 1-метил-4-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пиперазин-2-она из стадии (а) в 2.0 мл метанола и 0.50 мл 2N. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 11 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

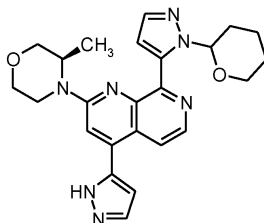
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 2.96 (3H), 3.49 (2H), 3.61 (2H), 3.76 (8H), 3.86 (2H), 6.84 (1H), 7.35 (1H), 7.47-7.75 (2H), 8.33 (1H), 13.36 (1H).

Пример 158 и 159.

4-[1-(2-Фторэтил)-1H-пиразол-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

4-[1-(2-Фторэтил)-1H-пиразол-5-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(1H-пиразол-5-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин

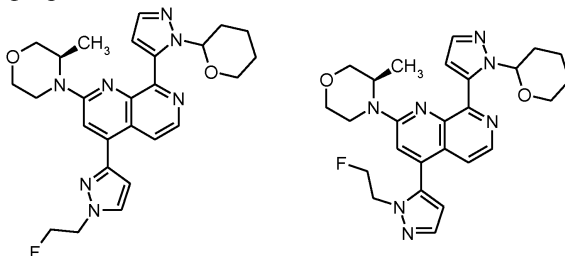


Суспензию 200 мг (0.38 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 136 мг (0.76 ммоль) 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1H-пиразола, 31 мг (0.038 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 131 мг (0.95 ммоль) карбоната калия в 3.9 мл ацетонитрила и 2.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные

органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от смеси гексан/этилацетат 40% до этилацетата) с получением 134 мг целевого продукта, содержащего незначительное количество примесей.

Стадия б). 4-[1-(2-Фторэтил)-1Н-пиразол-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин.

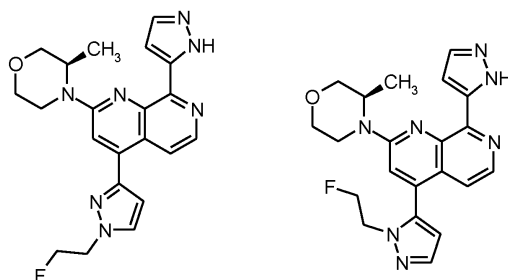
4-[1-(2-Фторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 45 мг (0.10 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1Н-пиразол-5-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии а, 35 мг (0.20 ммоль) 1-фтор-2-йодэтана и 66 мг (0.20 ммоль) карбоната цезия в 1.0 мл ДМФА перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия и водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха с получением смеси сырых продуктов - 4-[1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина и 4-[1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина, которую использовали без дополнительной очистки.

Стадия с). 4-[1-(2-Фторэтил)-1Н-пиразол-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

4-[1-(2-Фторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



Раствор 55 мг сырой смеси 4-[1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина и 4-[1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (б) в 0.5 мл метанола и 0.13 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 12 мг (0.03 ммоль) 4-[1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-3-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридина (пример 158) и 2 мг (0.005 ммоль) 4-[1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридина (пример 159).

Пример 158.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.21-1.37 (3H), 3.59 (1H), 3.74 (1H), 3.85 (1H), 4.07 (1H), 4.22 (1H), 4.59 (1H), 4.62-4.72 (2H), 4.83 (1H), 4.95 (1H), 7.03 (1H), 7.40 (1H), 7.64 (2H), 7.84-8.13 (1H), 8.39 (1H), 8.47-8.58 (1H), 13.40 (1H).

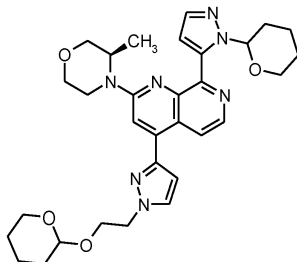
Пример 159.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.29 (3H), 3.58 (1H), 3.72 (1H), 3.82 (1H), 4.06 (1H), 4.21 (1H), 4.25-4.39 (2H), 4.53-4.68 (2H), 4.72 (1H), 6.60 (1H), 7.23 (1H), 7.42 (1H), 7.53 (1H), 7.65 (1H), 7.77 (1H), 8.29-8.36 (1H), 13.32 (1H).

Пример 160.

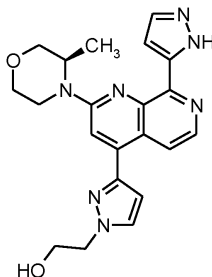
2-(3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}-1H-пиразол-1-ил)этанол

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-{1-[2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]-1H-пиразол-3-ил}-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 45 мг (0.10 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1H-пиразол-5-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина, 25 мг (0.12 ммоль) 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2H-пирана и 39 мг (0.12 ммоль) карбоната цезия в 0.2 мл ДМФА перемешивали при 70°C в течение 7 ч. После охлаждения смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха с получением смеси сырых продуктов, которую использовали без дополнительной очистки.

Стадия б). 2-(3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}-1H-пиразол-1-ил)этанол



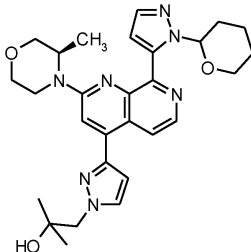
Раствор 52 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-{1-[2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил]-1H-пиразол-3-ил}-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 0.8 мл метанола и 0.21 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом и ТГФ (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 11 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.29 (3H), 3.35-3.41 (1H), 3.53-3.63 (1H), 3.70-3.79 (1H), 3.85 (3H), 4.00-4.10 (1H), 4.17-4.24 (1H), 4.31 (2H), 4.63-4.73 (1H), 5.00 (1H), 6.98 (1H), 7.40 (1H), 7.62 (2H), 7.94 (1H), 8.38 (1H), 8.56 (1H), 13.41 (1H).

Пример 161.

2-Метил-1-(3-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол

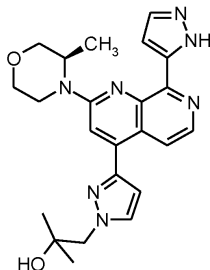
Стадия а). 2-Метил-1-(3-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол



В закрытом сосуде под аргоном смесь 50 мг (0.11 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1H-пиразол-5-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина, 16 мг (0.22 ммоль) 2,2-диметилоксирана и 23 мг (0.17 ммоль) карбоната калия в 0.5 мл ДМФА перемешивали при 130°C в микроволновой печи в течение 10 мин. После охлаждения добавляли 31 мг (0.29 ммоль) 2,2-диметилоксирана и смесь перемешивали при 130°C в микроволновой печи в течение 10 мин. После охлаждения смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха с получением смеси сырых продуктов, кото-

рую использовали без дополнительной очистки.

Стадия b). 2-Метил-1-(3-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол



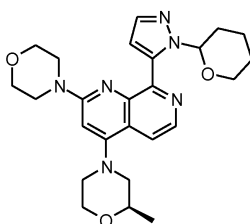
Раствор 30 мг сырого 2-метил-1-(3-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола из стадии (а) в 1.5 мл метанола и 0.06 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом и ТГФ (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 8 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.17 (6H), 1.30 (3H), 3.50-3.67 (1H), 3.74 (1H), 3.85 (1H), 3.99-4.15 (1H), 4.15-4.40 (3H), 4.68 (1H), 4.81 (1H), 7.00 (1H), 7.40 (1H), 7.54-7.70 (2H), 7.89 (1H), 8.37 (1H), 8.56 (1H), 13.40 (1H).

Пример 162.

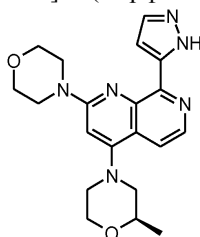
4-[(2R)-2-Метилморфолин-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[(2R)-2-Метилморфолин-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 103 мг (1.02 ммоль) гидрохлорида (2R)-2-метилморфолина и 0.14 мл (1.02 ммоль) триметиламина в 0.5 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение ночи под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-[(2R)-2-Метилморфолин-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



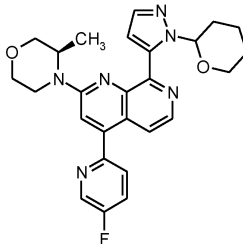
Раствор 178 мг сырого 4-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 8.6 мл метанола и 0.38 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 64 мг (0.17 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.16 (3H), 2.57-2.69 (1H), 2.87 (1H), 3.32-3.41 (2H), 3.71 (4H), 3.77 (4H), 3.81- 3.97 (3H), 6.81 (1H), 7.33 (1H), 7.59 (1H), 7.63 (1H), 8.31 (1H), 13.32 (1H).

Пример 163.

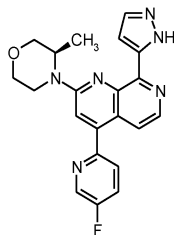
4-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 53 мг (0.38 ммоль) (5-фторпиридин-2-ил)бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 150 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



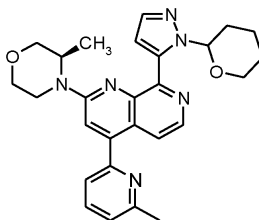
Раствор 106 мг сырого 4-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.22 мл 2Н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 3 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.26-1.39 (3H), 3.53-3.65 (2H), 3.73 (1H), 3.84 (1H), 4.06 (1H), 4.24 (1H), 4.67 (1H), 7.42 (1H), 7.44-7.53 (1H), 7.60 (1H), 7.62-7.67 (1H), 7.68-7.74 (1H), 7.87-8.13 (2H), 8.28-8.44 (1H), 8.84 (1H), 13.20 (1H).

Пример 164.

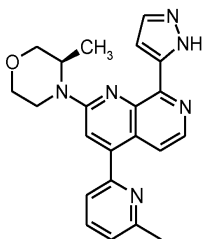
2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(6-метилпиридин-2-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(6-метилпиридин-2-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 52 мг (0.38 ммоль) (6-метилпиридин-2-ил)бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(6-метилпиридин-2-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



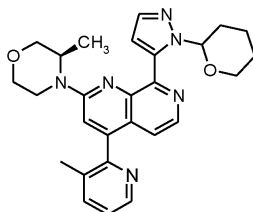
Раствор 113 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(6-метилпиридин-2-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 5.4 мл метанола и 0.24 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 4 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 2.57-2.63 (3H), 3.53-3.64 (1H), 3.73 (1H), 3.80-3.89 (1H), 4.06 (1H), 4.22 (1H), 4.66 (1H), 7.44 (2H), 7.55 (1H), 7.58-7.68 (2H), 7.72 (1H), 7.93 (1H), 8.33 (1H), 13.42 (1H).

Пример 165.

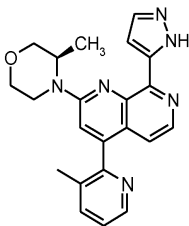
2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(3-метилпиридин-2-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(3-метилпиридин-2-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина-4-ил трифторметансульфоната, 52 мг (0.38 ммоль) (3-метилпиридин-2-ил)бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(3-метилпиридин-2-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



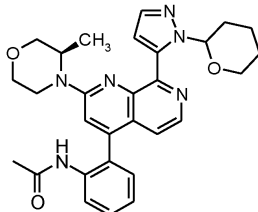
Раствор 113 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(3-метилпиридин-2-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 4.3 мл метанола и 0.19 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 4 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.57 (d, 1H), 3.67-3.79 (m, 1H), 3.79-3.90 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.15-4.30 (m, 2H), 4.61 (1H), 6.96 (1H), 7.38-7.57 (3H), 7.65 (1H), 7.89 (1H), 8.27 (1H), 8.59 (1H), 13.43 (1H).

Пример 166.

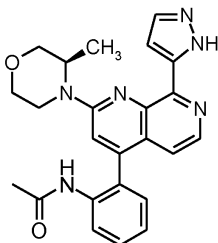
N-(2-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}фенил)ацетамид.

Стадия а). N-(2-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фенил)ацетамид



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 68 мг (0.38 ммоль) (2-ацетамидо-фенил)бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 7 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). N-(2-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}фенил)ацетамид



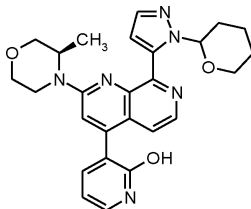
Раствор 164 мг сырого N-(2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фенил)ацетамида из стадии (а) в 1.5 мл метанола и 0.37 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 11 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.32 (3H), 1.71 (3H), 3.50-3.64 (1H), 3.64-3.78 (1H), 3.78-3.92 (1H), 4.07 (1H), 4.23 (1H), 4.59 (1H), 7.02 (1H), 7.20-7.47 (4H), 7.47-7.60 (1H), 7.65 (1H), 7.74 (1H), 8.24 (1H), 9.16 (1H), 12.82 (1H).

Пример 167.

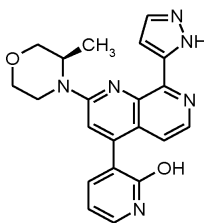
3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}пиридин-2-ол.

Стадия а). 3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пиридин-2-ол



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 53 мг (0.38 ммоль) (2-гидрокси-пиридин-3-ил)бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил} пиридин-2-ол



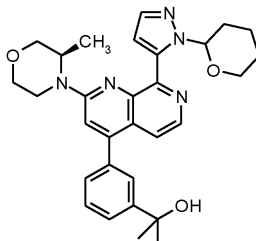
Раствор 96 мг сырого 3-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пиридин-2-ола из стадии (а) в 5.1 мл метанола и 0.20 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 2 мг (0.005 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 3.57 (1H), 3.71 (1H), 3.82 (1H), 4.04 (1H), 4.18 (1H), 4.62 (1H), 6.39 (1H), 7.27 (1H), 7.40 (2H), 7.50-7.75 (3H), 8.28 (1H), 12.05 (1H), 13.39 (1H).

Пример 168.

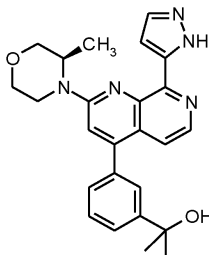
2-(3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}фенил)пропан-2-ол.

Стадия а). 2-(3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фенил)пропан-2-ол



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 53 мг (0.38 ммоль) [3-(2-гидрокси-пропан-2-ил)фенил]бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и 247 мг (0.76 ммоль) карбоната цезия в 1.4 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-(3-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}фенил)пропан-2-ол



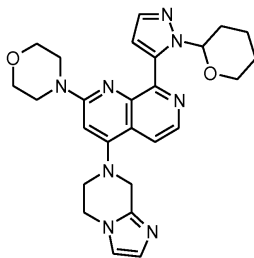
Раствор 96 мг сырого 2-(3-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фенил)пропан-2-ола из стадии (а) в 5.1 мл метанола и 0.20 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 2 мг (0.005 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.30 (3H), 3.57 (1H), 3.71 (1H), 3.82 (1H), 4.04 (1H), 4.18 (1H), 4.62 (1H), 6.39 (1H), 7.27 (1H), 7.40 (2H), 7.50-7.75 (3H), 8.28 (1H), 12.05 (1H), 13.39 (1H).

Пример 169.

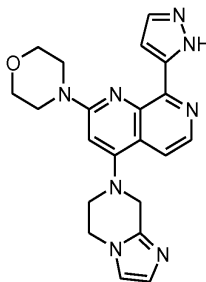
4-(5,6-Дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8Н)-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(5,6-Дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8Н)-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 122 мг (0.99 ммоль) 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозина в 0.4 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 90 мин под аргоном. После охлаждения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(5,6-Дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8Н)-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



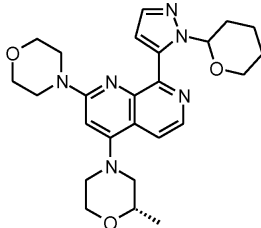
Раствор 200 мг сырого 4-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8Н)-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 1.9 мл метанола и 0.47 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 5 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 3.66 (2H), 3.72-3.87 (8H), 4.27-4.40 (2H), 4.47 (2H), 6.85-7.05 (2H), 7.23 (1H), 7.36 (1H), 7.62 (1H), 7.68 (1H), 8.34 (1H), 13.37 (1H).

Пример 170.

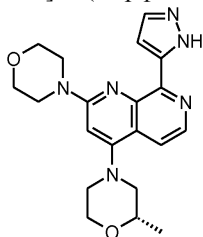
4-[(2S)-2-Метилморфолин-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[(2S)-2-Метилморфолин-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 103 мг (1.02 ммоль) (2S)-2-метилморфолина в 0.5 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение ночи под аргоном. После охлаждения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-[(2S)-2-Метилморфолин-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



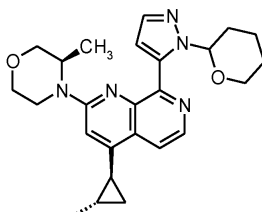
Раствор 146 мг сырого 4-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 7.0 мл метанола и 0.31 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 62 мг (0.16 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.16 (3H), 2.57-2.69 (1H), 2.87 (1H), 3.32-3.41 (2H), 3.71 (4H), 3.77 (4H), 3.81-3.97 (3H), 6.81 (1H), 7.33 (1H), 7.59 (1H), 7.63 (1H), 8.31 (1H), 13.32 (1H).

Пример 171.

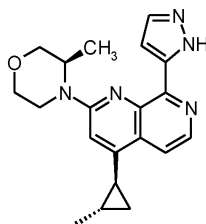
4-[(транс)-2-Метилциклопропил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[(транс)-2-Метилциклопропил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 69 мг (0.38 ммоль) сложного эфира транс-1-метилциклопропил-2-бороновой кислоты, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl_2) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл ацетонитрила и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-[(транс)-2-Метилциклопропил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



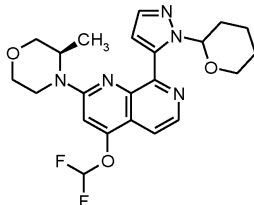
Раствор 113 мг сырого 4-[(транс)-2-метилциклопропил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 3.0 мл метанола и 0.26 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 8 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.86-0.94 (1H), 1.19-1.28 (5H), 1.28-1.34 (3H), 2.14-2.24 (1H), 3.22-3.32 (1H), 3.54 (1H), 3.69 (1H), 3.81 (1H), 4.03 (1H), 4.09-4.24 (1H), 4.49-4.77 (1H), 7.00 (1H), 7.37 (1H), 7.61 (1H), 7.93 (1H), 8.41 (1H), 13.38 (1H).

Пример 172.

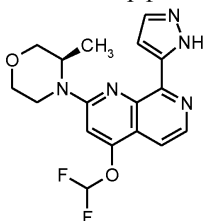
4-(Дифторметокси)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(Дифторметокси)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 100 мг (0.25 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ола, 66 мг (0.51 ммоль) хлордифторуксусной кислоты и 42 мг (0.30 ммоль) карбоната калия в 0.9 мл ДМФА и 0.9 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 90 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(Дифторметокси)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



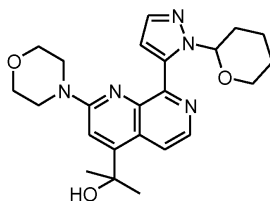
Раствор 71 мг сырого 4-(дифторметокси)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 0.7 мл метанола и 0.18 мл 2Н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 7 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.29 (3H), 3.56 (1H), 3.66-3.79 (1H), 3.84 (1H), 4.05 (1H), 4.15 (d, 1H), 4.58 (1H), 7.16 (1H), 7.39 (1H), 7.62 (1H), 7.66-7.74 (2H), 8.40 (1H), 13.40 (1H).

Пример 173.

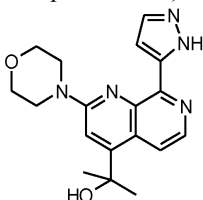
2-[2-(Морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пропан-2-ол

Стадия а). 2-{2-(Морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пропан-2-ол



0.24 мл (0.71 ммоль) 3.0 М раствора метилбромид магния в диэтиловом эфире по каплям добавляли к перемешиваемому раствору 100 мг (0.24 ммоль) метил 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-карбоксилата в 4.0 мл ТГФ при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-[2-(Морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пропан-2-ол



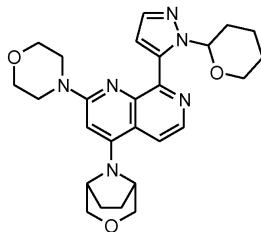
Раствор 80 мг сырого 2-{2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}пропан-2-ола из стадии (а) в 2.0 мл метанола и 0.19 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха с получением 34 мг (0.09 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.69 (6H), 3.73 (4H), 3.77-3.93 (4H), 5.60 (1H), 7.35 (1H), 7.46 (1H), 7.61 (1H), 8.28-8.45 (2H), 13.35 (1H).

Пример 174.

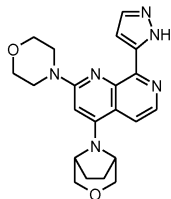
2-(Морфолин-4-ил)-4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-(Морфолин-4-ил)-4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 153 мг (1.02 ммоль) гидрохлорида 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана (1:1) и 0.14 мл (1.02 ммоль) триэтиламина в 0.5 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 72 ч под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-(Морфолин-4-ил)-4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



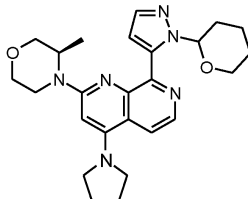
Раствор 152 мг сырого 2-(морфолин-4-ил)-4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 7.2 мл метанола и 0.32 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 12 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.92 (3H), 3.58-3.72 (6H), 3.72-3.86 (4H), 3.94 (2H), 4.15 (2H), 6.70 (1H), 7.34 (1H), 7.60 (1H), 7.71 (1H), 8.31 (1H), 13.34 (1H).

Пример 175.

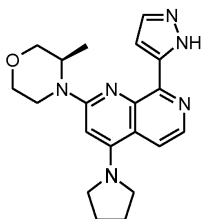
2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-(пирролидин-1-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 75 мг (0.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 35 мг (0.50 ммоль) пирролидина в 0.21 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 90 мин под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-1,7-нафтиридин



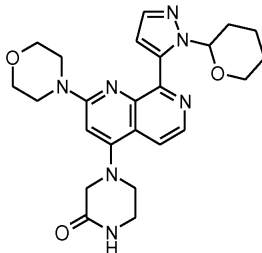
Раствор 10 мг сырого 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(пирролидин-1-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 0.5 мл метанола и 0.02 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 2 мг (0.005 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.47 (3H), 2.20 (4H), 3.55 (1H), 3.66-3.94 (7H), 4.04 (1H), 4.16-4.37 (2H), 5.75 (1H), 7.12 (1H), 7.77 (1H), 7.90 (1H), 8.53 (1H).

Пример 176.

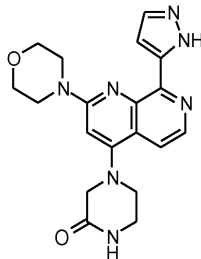
4-[2-(Морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиперазин-2-он.

Стадия а). 4-{2-(Морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} пиперазин-2-он



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 99 мг (0.99 ммоль) пиперазин-2-она в 0.4 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 3 ч под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-[2-(Морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиперазин-2-он



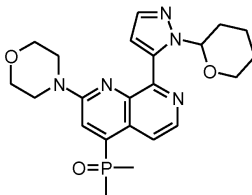
Раствор 182 мг сырого 4-{2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} пиперазин-2-она из стадии (а) в 1.8 мл метанола и 0.45 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 32 мг (0.08 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 3.39-3.45 (2H), 3.45-3.55 (2H), 3.64-3.88 (10H), 6.84 (1H), 7.35 (1H), 7.63 (2H), 8.11 (1H), 8.32 (1H), 13.36 (1H).

Пример 177.

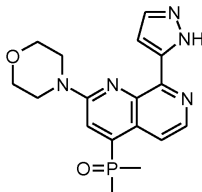
4-(Диметилфосфорил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(Диметилфосфорил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 36 мг (0.33 ммоль) диметилфосфиноксида, 34 мг (0.029 ммоль) тетракис-(трифенилфосфин)палладия(0) и 0.06 мл (0.44 ммоль) триэтиламина в 0.9 мл ацетонитрила дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-(Диметилфосфорил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



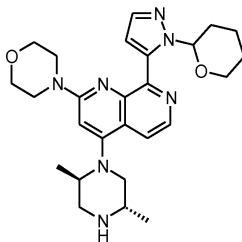
Раствор 210 мг сырого 4-(диметилфосфорил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 2.2 мл метанола и 0.55 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 21 мг (0.06 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.88 (3Н), 1.92 (3Н), 3.78 (8Н), 7.35 (1Н), 7.55-7.79 (2Н), 8.33-8.51 (2Н), 13.37 (1Н).

Пример 178.

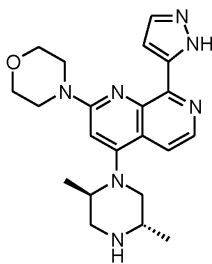
4-[(транс)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[(транс)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 113 мг (0.99 ммоль) (транс)-2,5-диметилпиперазина в 0.4 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 3 ч под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-[(транс)-2,5-Диметилпиперазин-1-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



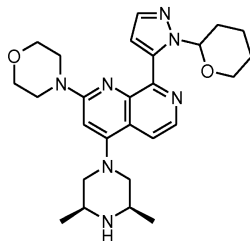
Раствор 117 мг сырого 4-[(транс)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 1.1 мл метанола и 0.28 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 3 мг (0.008 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.81-0.95 (3Н), 0.95-1.06 (3Н), 2.24-2.40 (1Н), 2.63-2.75 (1Н), 3.02-3.21 (4Н), 3.67-3.77 (4Н), 3.77-3.85 (4Н), 7.12 (1Н), 7.36 (1Н), 7.62 (1Н), 7.79 (1Н), 8.24 (1Н), 8.36 (1Н).

Пример 179.

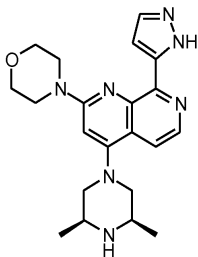
4-[(цис)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-[(цис)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 113 мг (0.99 ммоль) (цис)-2,6-диметилпиперазина в 0.4 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 90 мин под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 4-[(цис)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

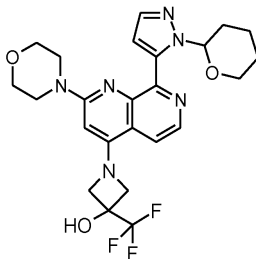


Раствор 189 мг сырого 4-[(цис)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 1.8 мл метанола и 0.46 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 51 мг (0.13 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.03 (6Н), 2.30-2.42 (2Н), 2.94-3.16 (2Н), 3.35 (2Н), 3.63-3.74 (4Н), 3.74-3.87 (4Н), 6.75 (1Н), 7.34 (1Н), 7.59 (2Н), 8.28-8.35 (1Н), 13.33 (1Н).

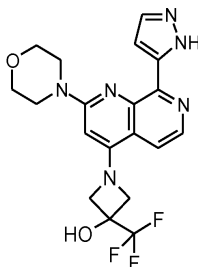
Пример 180.

1-[2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]-3-(трифторметил)азетидин-3-ол
Стадия а). 1-{2-(Морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}-3-(трифторметил)азетидин-3-ол



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 182 мг (1.02 ммоль) гидрохлорида 3-(трифторметил)-азетидин-3-ола (1:1) и 0.14 мл (1.02 ммоль) триметиламина в 0.5 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 90 мин под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 1-[2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]-3-(трифторметил)-азетидин-3-ол

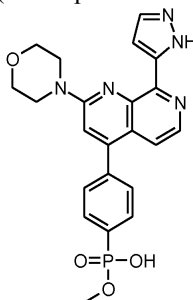


Раствор 156 мг сырого 1-{2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}-3-(трифторметил)азетидин-3-ола из стадии (а) в 7.0 мл метанола и 0.31 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 6 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 3.53-3.71 (4Н), 3.71- 3.84 (4Н), 4.30 (2Н), 4.64 (2Н), 6.23 (1Н), 7.30 (1Н), 7.47 (1Н), 7.54-7.68 (2Н), 8.22 (1Н), 13.33 (1Н).

Пример 181.

Метил гидро{4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил}фосфонат



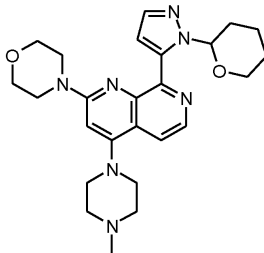
Смесь 33 мг (0.07 ммоль) диметил {4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил}фосфоната и 0.14 мл (0.28 ммоль) 2н. водного раствора гидроксида натрия в 0.14 мл MeOH перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Значение pH довели до 6 путем добавления водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали ТГФ (3×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 1 мг (0.002 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 3.56-3.63 (8Н), 3.80 (3Н), 7.40 (1Н), 7.41 (1Н), 7.52 (1Н), 7.65 (1Н), 7.69 (2Н), 7.89 (3Н), 8.33 (1Н)

Пример 182.

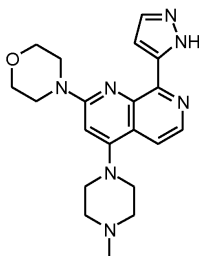
4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната и 100 мг (0.99 ммоль) 1-метилпиперазина в 0.4 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 90 мин под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-4-[(3aR,6aS)-тетрагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил]-1,7-нафтиридин



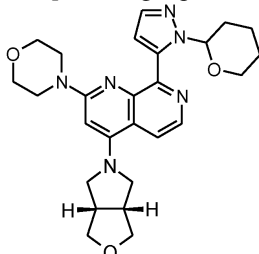
Раствор 204 мг сырого 2-(морфолин-4-ил)-4-[(3aR,6aS)-тетрагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 2.0 мл метанола и 0.51 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 7 мг (0.02 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 2.30 (3H), 2.61 (4H), 3.18 (4H), 3.62-3.75 (4H), 3.78 (4H), 6.81 (1H), 7.35 (1H), 7.53-7.69 (2H), 8.32 (1H), 13.35 (1H).

Пример 183.

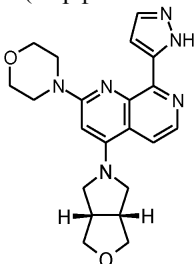
2-(Морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-4-[(3aR,6aS)-тетрагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил]-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-(Морфолин-4-ил)-4-[(3aR,6aS)-тетрагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 153 мг (1.00 ммоль) гидрохлорида (3aR,6aS)-гексагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррола и 0.14 мл (1.00 моль) триэтиламина в 0.4 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 3 ч под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



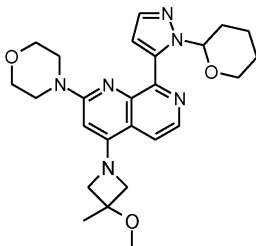
Раствор 176 мг сырого 2-(морфолин-4-ил)-4-[(3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 8.2 мл метанола и 0.37 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 13 мг (0.03 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 2.30 (3H), 2.61 (4H), 3.18 (4H), 3.62-3.75 (4H), 3.78 (4H), 6.81 (1H), 7.35 (1H), 7.53-7.69 (2H), 8.32 (1H), 13.35 (1H).

Пример 184.

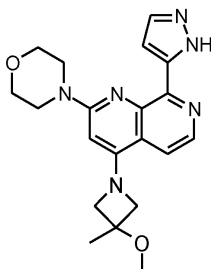
4-(3-Метокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(3-Метокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 137 мг (0.99 ммоль) гидрохлорида 3-метокси-3-метилазетидина и 0.28 мл (1.99 ммоль) триметиламина в 0.4 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение 90 мин под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия b). 4-(3-Метокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



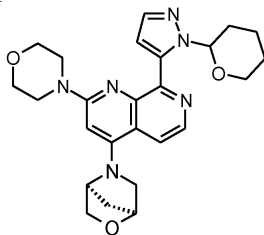
Раствор 225 мг сырого 4-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 2.3 мл метанола и 0.56 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 3 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.52 (3H), 3.25 (3H), 3.59-3.71 (4H), 3.71-3.85 (4H), 4.17 (2H), 4.27 (2H), 6.11 (1H), 7.31 (1H), 7.59 (1H), 7.65 (1H), 8.22 (1H), 13.36 (1H).

Пример 185.

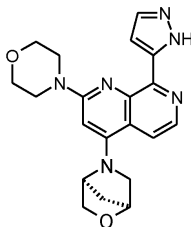
2-(Морфолин-4-ил)-4-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 2-(Морфолин-4-ил)-4-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



Смесь 150 мг (0.29 ммоль) 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 139 мг (1.00 ммоль) гидрохлорида (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана и 0.14 мл (1.02 ммоль) триметиламина в 0.4 мл MeCN перемешивали при 70°C в течение ночи под аргоном. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-(Морфолин-4-ил)-4-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



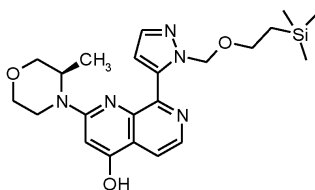
Раствор 172 мг сырого 2-(морфолин-4-ил)-4-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина из стадии (а) в 8.3 мл метанола и 0.37 мл 2н. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 39 мг (0.10 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.91 (1H), 2.03 (1H), 3.38 (1H), 3.56-3.72 (4H), 3.72-3.86 (5H), 3.89-4.14 (2H), 4.64 (1H), 4.78 (1H), 6.44 (1H), 7.29 (1H), 7.58 (1H), 7.70 (1H), 8.20 (1H), 13.32 (1H).

Пример 186.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[(метилсульфанил)метил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

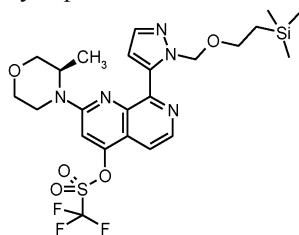
Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1-{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ол



Суспензию 2310 мг (8.3 ммоль) 8-хлор-2-(3-метилморфолин-4-ил)-1,7-нафтиридин-4-ола, 3000 мг (12.4 ммоль) (1-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-1Н-пиразол-5-ил)бороновой кислоты, 1348 мг (1.7 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 4251 мг (13.0 ммоль) карбоната цезия в 69 мл диоксана дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: от 100% Hex до 100% EtOAc) с получением 1710 мг (3.9 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = -0.35 - -0.27 (9H), 0.47-0.61 (2H), 1.18 (3H), 3.06-3.29 (3H), 3.46 (1H), 3.63 (1H), 3.74 (1H), 3.95 (2H), 4.32 (1H), 5.81 (1H), 5.88 (1H), 6.59 (1H), 6.98 (1H), 7.63 (1H), 7.78 (1H), 8.32 (1H), 11.49 (1H).

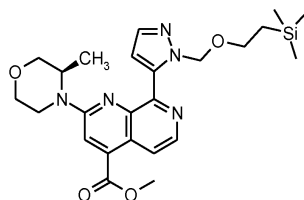
Стадия b). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат



Смесь 1710 мг (3.9 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ола, 1549 мг (4.3 ммоль) 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-[(трифторметил)-сульфонил]метансульфонамида и 1.35 мл (7.7 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 22 мл ДХМ перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: от 100% Нех до смеси гексан/ЕtОAc 50%) с получением 1870 мг (3.3 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = -0.37 (9H), 0.43-0.64 (2H), 1.23 (3H), 3.13-3.30 (3H), 3.49 (1H), 3.64 (1H), 3.79 (1H), 3.96-4.03 (1H), 4.14 (1H), 4.48 (1H), 5.82 (1H), 5.89 (1H), 7.05 (1H), 7.64 (1H), 7.68 (1H), 7.76 (1H), 8.54 (1H).

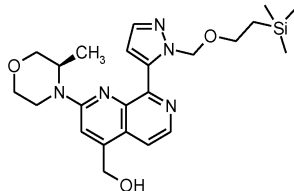
Стадия c). Метил 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-карбоксилат



В автоклаве смесь 1800 мг (3.14 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 133 мг (0.31 ммоль) 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропана, 70 мг (0.31 ммоль) ацетата палладия(II) и 0.9 мл триэтиламина (6.3 ммоль) в 22 мл ДМФА и 12 мл метанола продували монооксидом углерода при комнатной температуре. Давление монооксида углерода в автоклаве поднимали до 13.7 бар и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Давление в автоклаве сбрасывали и затем поднимали монооксидом углерода до 16.1 бар. Смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Давление в автоклаве сбрасывали и после охлаждения смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: от 100% Нех до 100% EtOAc) с получением 720 мг (1.49 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = -0.48 - -0.30 (9H), 0.42-0.61 (2H), 1.22 (3H), 3.20 (3H), 3.48 (1H), 3.54-3.68 (1H), 3.75 (1H), 3.88-4.05 (4H), 4.10 (1H), 4.50 (1H), 5.78 (1H), 5.85 (1H), 6.96 (1H), 7.66 (1H), 7.87 (1H), 8.19 (1H), 8.46 (1H).

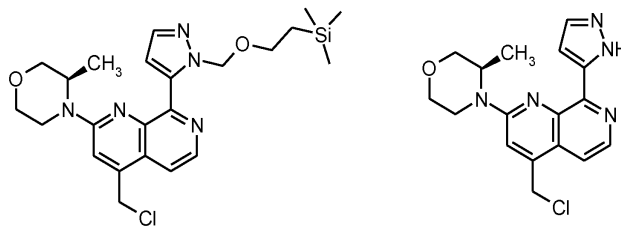
Стадия d). {2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}метанол



3.0 мл (3.00 ммоль) 1 M раствора DIBAL в толуоле добавляли к раствору 720 мг (1.49 ммоль) метил 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-карбоксилата в 17 мл сухого ТГФ при комнатной температуре и смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. После охлаждения смесь разбавляли 25 мл насыщенного раствора хлорида аммония и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали с использованием фильтра Ватмана. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: от 100% Нех до 100% EtOAc) с получением 405 мг (0.89 ммоль) целевого продукта.

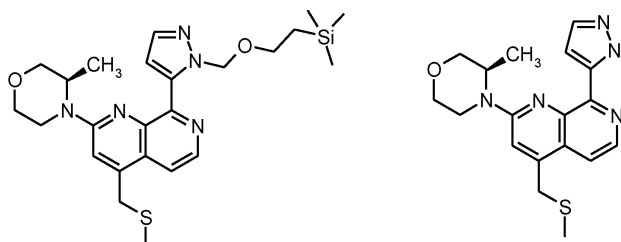
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = -0.37 - -0.25 (9H), 0.39-0.62 (2H), 1.13-1.31 (3H), 3.12-3.28 (3H), 3.48 (1H), 3.63 (1H), 3.77 (1H), 3.98 (1H), 4.11 (1H), 4.47 (1H), 4.93 (2H), 5.65 (1H), 5.80 (1H), 5.86 (1H), 6.96 (1H), 7.45 (1H), 7.64 (1H), 7.72 (1H), 8.38 (1H).

Стадия е). 4-(Хлорметил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин и 4-(хлорметил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



0.05 мл (0.66 ммоль) тионилхлорида добавляли к перемешиваемому раствору {2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}метанола в 33 мл сухого ДМФА при 0°C. Смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Добавляли толуол и реакционную смесь концентрировали с получением сырой смеси 4-(хлорметил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридина и 4-(хлорметил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридина.

Стадия ф). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[(метилсульфанил)метил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин и 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[(метилсульфанил)метил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



0.56 мл (1.71 ммоль) водного раствора метантиолата натрия (21%) добавляли к 184 мг сырой смеси 4-(хлорметил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридина и 4-(хлорметил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридина из стадии (е) в 4.3 мл ацетона при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 150 мин, затем ее разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 33 мг (0.07 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[(метилсульфанил)метил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридина и 32 мг (0.09 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[(метилсульфанил)метил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридина.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[(метилсульфанил)метил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин:

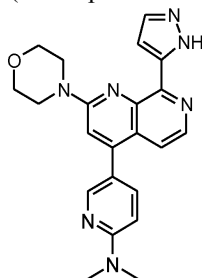
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = -0.14-0.02 (9H), 0.86 (2H), 1.24 (3H), 2.02 (3H), 3.26 (1H), 3.53 (1H), 3.60 (2H), 3.64-3.73 (1H), 3.77 (1H), 3.91-4.05 (1H), 4.10 (2H), 4.18 (1H), 4.53 (1H), 5.50 (2H), 7.17 (1H), 7.39 (1H), 7.81 (1H), 7.95 (1H), 8.35 (1H).

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[(метилсульфанил)метил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.20-1.36 (3H), 2.02 (3H), 3.32 (1H), 3.52-3.67 (1H), 3.73 (1H), 3.84 (1H), 3.96-4.23 (4H), 4.55 (1H), 7.38 (1H), 7.47 (1H), 7.62 (1H), 7.83 (1H), 8.37 (1H), 13.38 (1H).

Пример 187.

N,N-Диметил-5-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиридин-2-амин

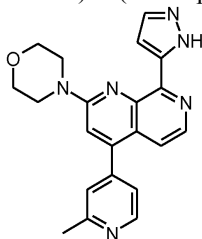


Пример 187 получали с использованием методов автоматизированной медицинской химии (см. примеры 346-437). Тем не менее, изначальная чистота не была достаточной для тестирования и, следовательно, образец необходимо было очищать с помощью второй препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 1 мг (0.002 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.13 (6H), 3.80 (8H), 6.83 (1H), 7.31- 7.49 (2H), 7.53 (1H), 7.64 (1H), 7.77 (1H), 8.18 - 8.39 (2H), 13.42 (1H).

Пример 188.

4-(2-Метилпиридин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



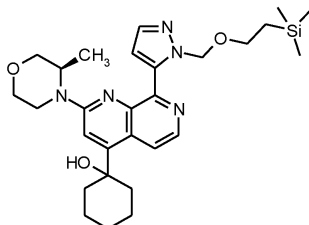
Пример 187 получали с использованием методов автоматизированной медицинской химии (см. примеры 346-437). Тем не менее, изначальная чистота не была достаточной для тестирования и, следовательно, образец необходимо было очищать с помощью второй препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 0.7 мг (0.002 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 2.60 (3H), 3.80 (8H), 7.40 (2H), 7.43 (1H), 7.48 (1H), 7.54 (1H), 7.65 (1H), 8.34 (1H), 8.64 (1H), 13.44 (1H).

Пример 189.

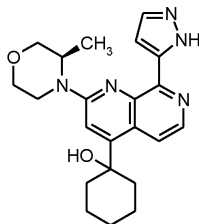
1-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил} циклогексанол.

Стадия а). 1-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил} циклогексанол



0.23 мл (0.12 ммоль) 0.5M раствора пентаметилеи-бис-(бромид магния) в ТГФ добавляли к раствору 56 мг (0.12 ммоль) метил 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-карбоксилата в 3.0 мл ТГФ при 0°C под аргон. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем 1 час при комнатной температуре. Добавляли дополнительные 0.12 мл (0.06 ммоль) 0.5M раствора пентаметилеи-бис-(бромид магния) в ТГФ и смесь перемешивали в течение 150 мин при комнатной температуре. Смесь разбавляли водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: от 100% Нех до смеси гексан/ЕтОАс 50%) с получением 26 мг (0.05 ммоль) целевого продукта.

Стадия б). 1-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил} циклогексанол



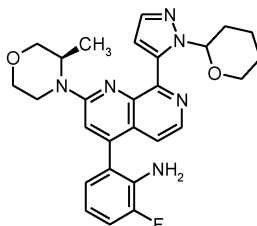
0.04 мл (0.08 ммоль) 2н. водного раствора хлороводорода добавляли к раствору 20 мг (0.038 ммоль) 1-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил} циклогексанола из стадии (а) в 0.4 мл диоксана. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Смесь разбавляли водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×) и ДХМ (1×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: основные условия) с получением 4 мг (0.01 ммоль) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.25 (3H), 1.41-1.57 (2H), 1.57-1.68 (1H), 1.70-1.84 (1H), 1.96-2.11 (2H), 3.31 (1H), 3.56 (1H), 3.71 (1H), 3.82 (1H), 4.05 (1H), 4.12 (1H), 4.53 (1H), 4.89-5.01 (2H), 5.09-5.29 (1H), 5.61 (1H), 5.77 (1H), 7.36 (1H), 7.49 (1H), 7.60 (1H), 7.77 (1H), 8.34 (1H), 13.36 (1H).

Пример 190.

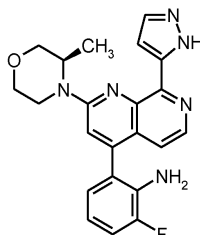
5-Фтор-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин.

Стадия а). 2-Фтор-6-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин



Суспензию 100 мг (0.19 ммоль) 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, 90 мг (0.38 ммоль) 2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина, 15 мг (0.019 ммоль) комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1, Pd(dppf)Cl₂) и 65 мг (0.47 ммоль) карбоната калия в 2.0 мл ацетонитрила и 1.0 мл воды дегазировали аргоном. Под аргоном реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и затем концентрировали с получением сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия б). 2-Фтор-6-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}анилин



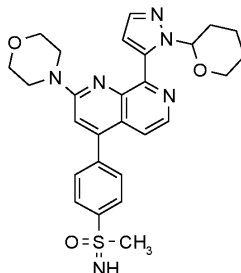
Раствор 156 мг сырого 2-фтор-6-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}анилина из стадии (а) в 5.8 мл метанола и 0.30 мл 2N. хлористоводородной кислоты перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы фильтровали с использованием фильтра Ватмана и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (автоматический очиститель: кислые условия) с получением 2 мг (0.005 ммоль) целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.22-1.40 (3H), 3.51-3.64 (1H), 3.71 (1H), 3.82 (1H), 4.05 (1H), 4.21 (1H), 4.54-4.70 (1H), 4.89 (2H), 6.62-6.76 (1H), 6.90 (1H), 6.97-7.26 (2H), 7.39 (1H), 7.44 (1H), 7.55-7.74 (1H), 8.28 (1H), 13.42 (1H).

Пример 191.

(Метил{4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил}оксидо-λ⁶-сульфанилиден)цианамид

Стадия а). 4-[4-(Метилсульфонимидоил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-{1-[(2)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин

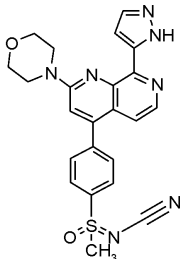


4-[(2-(Морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил]фенил-N-этоксикарбонил-S-метилсульфоксимид (1.00 г, 1.52 ммоль) растворяли в растворе NaOMe (30% раствор в MeOH, 25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли ДХМ и H₂O. Водную фазу два раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение полу-

чали с количественным выходом без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.40-1.66 (m, 3H), 1.99 (br. s., 2H), 2.30-2.47 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.72 (s, 8H), 4.35 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.06-6.12 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.38 (d, 1H).

Стадия b). (Метил{4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил} оксидо- λ^6 -сульфанилиден)цианамид



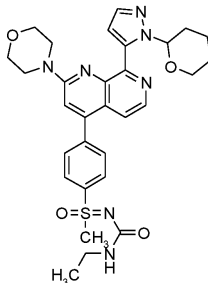
4-[4-(Метилсульфонимидоил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-{1-[(2)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин (200 мг, 0.39 ммоль) растворяли в ДХМ (6 мл). Последовательно добавляли DMAP (51 мг, 0.42 ммоль) и BrCN (82 мг, 0.77 ммоль, 3 М раствор). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли MeOH . Суспензию фильтровали, промывали MeOH и сушили при пониженном давлении. Сырое твердое вещество (74 мг) затем растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли 3 М HCl (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. раствора бикарбоната натрия и твердое вещество отфильтровывали и сушили. Указанное в заголовке соединение получали без дополнительной очистки (60 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.76-3.85 (m, 11H), 7.33 (d, 1H), 7.43 (br. s, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.36 (d, 1H), 13.42 (br. s, 1H).

Пример 192.

1-Этил-3-(метил{4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил} оксидо- λ^6 -сульфанилиден)мочевина.

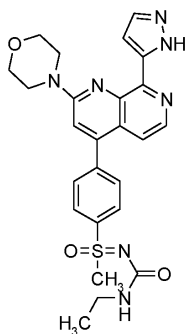
Стадия а). 1-Этил-3-[метил(4-{2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}фенил)оксидо- λ^6 -сульфанилиден]мочевина



4-[4-(Метилсульфонимидоил)фенил]-2-(морфолин-4-ил)-8-{1-[(2)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин (100 мг, 0.19 ммоль) растворяли в ДХМ (6 мл). Добавляли триэтиламин (39 мг, 0.39 ммоль) и этилизоцианат (27 мг, 0.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. и добавляли триэтиламин (195 мг, 3.89 ммоль) и этилизоцианат (135 мг, 1.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество растворяли в ДМФА (6 мл) и добавляли триэтиламин (195 мг, 3.89 ммоль) и этилизоцианат (135 мг, 1.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 60°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (от 100% гексана до 100% AcOEt до 20% MeOH). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 78% (93 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.99 (t, 3H), 1.40-1.66 (m, 3H), 1.99 (s, 2H), 2.34-2.45 (m, 1H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.72 (s, 9H), 6.09 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.39 (d, 1H).

Стадия б). 1-Этил-3-(метил{4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил} оксидо-λ⁶-сульфанилиден)мочевина

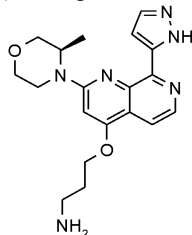


1-Этил-3-[метил(4-{2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} фенил)оксидо-λ⁶-сульфанилиден]мочевину (93 мг, 46 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и добавляли 3 М НСl (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. и затем гасили насыщ. раствором NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ и органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (от 100% гексана до 100% AcOEt до 20% MeOH) и указанное в заголовке соединение получали с выходом 85% (68 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 0.99 (t, 3H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.80 (s, 8H), 7.00 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.43 (br. s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 13.37-13.47 (m, 1H).

Пример 193.

3-({2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил} окси)пропан-1-амин



трет-Бутил [3-({2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} окси)пропил]карбамат (80 мг, 0.15 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли ТФУ (0.22 мл, 2.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при к.т. и гасили насыщ. раствором NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ и органическую фазу сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении.

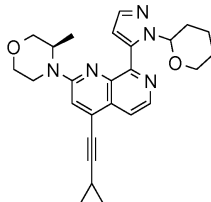
Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (система ACN/H₂O/муравьиная кислота). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 18% (10 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.27 (d, 3H), 2.11 (quin, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.30 (dt, 1H), 3.56 (dt, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.36 (t, 2H), 4.56-4.64 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.30-8.41 (m, 2H).

Пример 194.

4-(4-Циклопропил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

Стадия а). 4-(Циклопропилэтини́л)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-{1-[тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]-1Н-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин

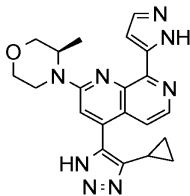


2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-{1-[тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]-1Н-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (150 мг, 284 мкмоль), иодид меди(I) (5.53 мг, чистота 98%, 28.4 мкмоль) и триэтиламин (790 мкл, 5.7 ммоль) растворяли в ацетонитриле (4.0 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном. Последовательно добавляли этинилциклопропан (74 мкл, чистота 98%, 850 мкмоль) и хлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (8.15 мг, 98% чистота, 11.4 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 45°C. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ и воде и водную фазу экстрагировали

3× ДХМ. Объединенные органические слои сушили (силиконовый фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (смесь Нех/ЕtОAc) и указанное в заголовке соединение получали с выходом 87% (110 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 0.90-0.98 (m, 2H), 1.01- 1.08 (m, 2H), 1.15-1.22 (m, 3H), 1.39-1.50 (m, 2H), 1.52-1.65 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.31- 2.39 (m, 1H), 3.11-3.30 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.07-4.16 (m, 1H), 4.42-4.53 (m, 1H), 6.07 (ddd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.44 (d, 1H).

Стадия b). 4-(4-Циклопропил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин



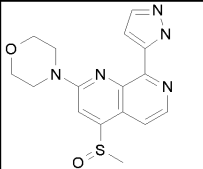
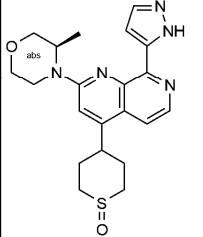
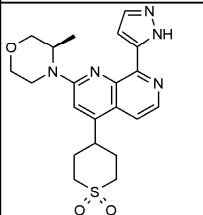
4-(Циклопропилэтинил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин (70.0 мг, 158 мкмоль) растворяли в трет-бутаноле (1.8 мл) и воде (1.8 мл). Добавляли азид натрия (10.3 мг, 158 мкмоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин при к.т. Добавляли гидрат сульфата меди(II) (19.7 мг, 78.9 мкмоль) и (+)-L-аскорбат натрия (15.6 мг, 78.9 мкмоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли ДХМ и промывали H_2O . Органическую фазу сушили и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь H_2O /ACN/муравьиная кислота). Указанное в заголовке соединение получали с выходом 1% (1 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 0.82-0.89 (m, 2H), 0.94-1.00 (m, 2H), 1.22-1.29 (m, 1H), 1.31 (d, 3H), 1.89-1.99 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.71- 3.77 (m, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.56-4.64 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 13.44 (br. s., 1H).

Следующие соединения табл. 1 получали в соответствии со схемой 3 и по аналогии с примером 54.

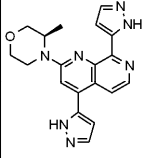
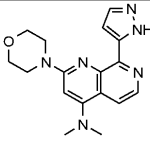
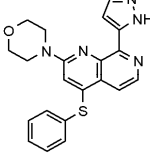
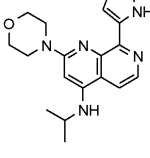
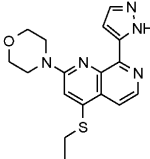
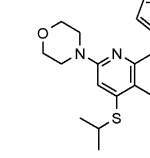
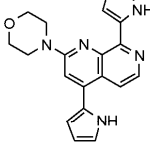
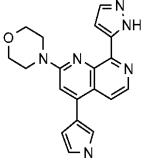
Таблица 1

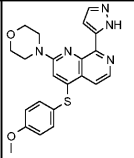
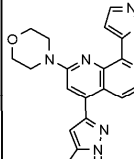
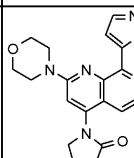
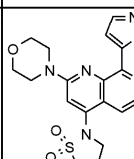
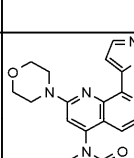
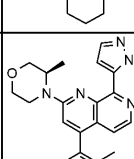
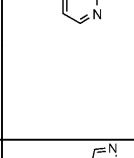
Пример	Структура	ЯМР Название
195		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.12 (t, 3H), 2.86 - 2.97 (m, 1H), 3.23 - 3.29 (m, 1H), 3.81 (s, 8H), 7.41 (s, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 13.43 (s, 1H). 4-этилсульфинил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
196		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 0.94 (d, 3H), 1.40 (d, 3H), 3.18 - 3.27 (m, 1H), 3.81 (d, 8H), 7.41 (s, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 3H), 8.41 (d, 1H), 13.45 (s, 1H). 2-(морфолин-4-ил)-4-[пропан-2-илсульфинил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
197		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.27 (d, 3H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.37 - 3.45 (m, 2H), 3.56 (td, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.56 - 4.65 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 13.36 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[3-(метилсульфонил)пропокси]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
198		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 3.83 (s, 8H), 7.35 (br. s., 1H), 7.54 (t, 3H), 7.62 (br. s., 1H), 7.71 (d, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 13.38 (br. s, 1H). 2-(морфолин-4-ил)-4-(фенилсульфонил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
199		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.25 (d, 6H), 3.69 (spt, 1H), 3.80 (br. s., 8H), 7.37 (br. s, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 13.46 (br. s, 1H). 2-(морфолин-4-ил)-4-(пропан-2-илсульфонил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
200		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.19 (t, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.80 (s, 8H), 7.37 (br. s, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.91 (br. s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 13.44 (br. s, 1H). 4-(этилсульфонил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
201		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 3.83 (s, 8H), 7.30 (br. s, 1H), 7.60 - 7.69 (m, 3H), 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 13.40 (br. s, 1H). 2-(морфолин-4-ил)-4-(фенилсульфинил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

202		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.93 (s, 3H), 3.80 (s, 8H), 7.39 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 13.42 (br. s, 1H). 4-(метилсульфинил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
203		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.20 - 1.32 (m, 3H), 1.79 - 1.88 (m, 1H), 2.55 - 2.65 (m, 1H), 2.83 - 2.97 (m, 1H), 2.97 - 3.10 (m, 2H), 3.17 - 3.30 (m, 1H), 3.29 - 3.38 (m, 2H), 3.44 - 3.62 (m, 2H), 3.64 - 3.75 (m, 2H), 3.77 - 3.85 (m, 1H), 3.99 - 4.08 (m, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 1H), 4.56 - 4.70 (m, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 2H), 7.58 - 7.88 (m, 2H), 8.31 - 8.41 (m, 1H), 13.37 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
204		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.20 - 1.31 (m, 3H), 2.11 - 2.21 (m, 1H), 2.25 - 2.40 (m, 1H), 2.96 - 3.04 (m, 1H), 3.14 - 3.24 (m, 1H), 3.26 - 3.37 (m, 2H), 3.43 - 3.60 (m, 3H), 3.65 - 3.74 (m, 1H), 3.77 - 3.85 (m, 1H), 3.96 - 4.08 (m, 2H), 4.14 - 4.26 (m, 1H), 4.56 - 4.71 (m, 1H), 5.79 (t, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.58 - 7.91 (m, 2H), 8.38 (dd, 1H), 13.32 - 13.43 (m, 1H). 4-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

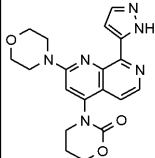
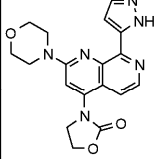
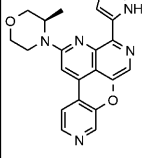
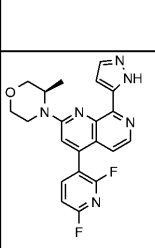
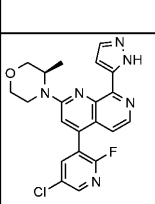
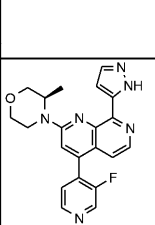
Следующие соединения табл. 2 получали в соответствии со схемой 4 и по аналогии с примерами 63, 70, 85 и 107.

Таблица 2

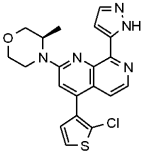
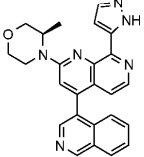
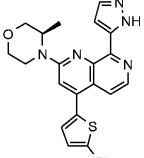
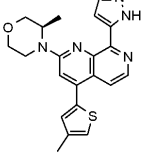
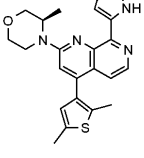
Пример	Структура	ЯМР Название
205		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 3.38 (dd, 1H), 3.59 (dt, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.06 (dd, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.62 - 4.71 (m, 1H), 7.00 (br. s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.99 (br. s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.49 - 8.57 (m, 1H), 12.95 - 13.63 (m, 2H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4,8-ди(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
206		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 2.97 (s, 6H), 3.70 (t, 4H), 3.78 (t, 4H), 6.68 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.07 - 13.60 (m, 1H). N,N-диметил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин
207		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 3.50 - 3.59 (m, 4H), 3.69 - 3.77 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.46 - 7.59 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.38 (d, 1H). 2-(морфолин-4-ил)-4-(фенилсульфанил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
208		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.27 (d, 6H), 3.59 - 3.67 (m, 4H), 3.73 - 3.82 (m, 4H), 3.90 - 4.01 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 13.38 (br. s., 1H). 2-(морфолин-4-ил)-N-(пропан-2-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин
209		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.38 (t, 3H), 3.27 (q, 2H), 3.74-3.8 (m, 8H), 7.21 (s, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.61 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 13.37 (br. s., 1H). 4-(этилсульфанил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
210		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.40 (d, 6H), 3.74-3.80 (m, 8H), 4.02 (spt, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 13.36 (br. s., 1H). 2-(морфолин-4-ил)-4-(пропан-2-илсульфанил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
211		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 3.73 - 3.86 (m, 8H), 6.29 - 6.36 (m, 1H), 6.68 - 6.74 (m, 1H), 7.11 - 7.17 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.66 (br. s, 1H), 13.36 (br. s, 1H). 2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(1H-пиррол-2-ил)-1,7-нафтиридин
212		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 3.71 - 3.87 (m, 8H), 6.53 - 6.58 (m, 1H), 6.97 - 7.01 (m, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 3H), 7.62 (br. s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 11.37 (br. s, 1H), 13.37 (br. s, 1H). 2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(1H-пиррол-3-ил)-1,7-нафтиридин

213		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 3.49 (t, 4H), 3.71 (t, 4H), 3.83 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 2H), 7.36 (br. s, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 13.39 (br. s, 1H). 4-[(4-метоксифенил)сульфанил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
214		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 2.35 (s, 3H), 3.79 (d, 8H), 6.74 (s, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.63 (d, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 13.06 (br. s., 1H), 13.37 (br. s, 1H). 4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
215		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 2.25 (q, 2H), 2.55 (d, 2H), 3.77 (dd, 8H), 3.92 (t, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 13.39 (s, 1H). 1-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пирролидин-2-он
216		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 2.54 - 2.58 (m, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.71 - 3.86 (m, 8H), 4.00 (t, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 13.34 (br. s, 1H). 4-(1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
217		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.86 - 2.05 (m, 4H), 2.36 - 2.65 (m, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 3.71 - 3.84 (m, 9H), 7.36 - 7.43 (m, 2H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 13.34 - 13.42 (m, 1H). 1-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиперидин-2-он
218		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.30 (t, 3H), 2.25 (d, 3H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.52 - 3.63 (m, 1H), 3.67 - 3.76 (m, 1H), 3.78 - 3.85 (m, 1H), 4.00 - 4.09 (m, 1H), 4.17 - 4.27 (m, 1H), 4.57 - 4.67 (m, 1H), 6.93 - 6.99 (m, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.64 (dd, 1H), 13.42 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(2-метилпиридин-3-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
219		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.13 (dd, 6H), 1.26 - 1.34 (m, 3H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 3.57 (dt, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.82 (br. d, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.57 - 4.65 (m, 1H), 5.34 (spt, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.41 (br. s, 1H), 7.45 (br. s, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.28

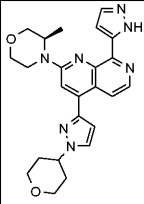
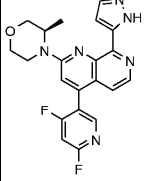
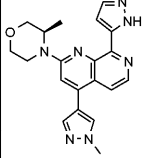
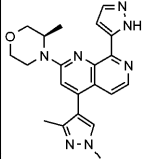
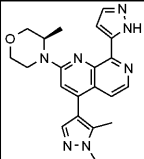
		(s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 13.38 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[2-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
220		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 3.34 (dt, 1H), 3.56 (dt, 1H), 3.67 - 3.74 (m, 1H), 3.80 (s, 4H), 4.03 (d, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.58 - 4.66 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.63 (br. s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 13.39 (s, 1H). 4-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
221		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 3.79 (s, 8H), 7.34 - 7.45 (m, 2H), 7.52 - 7.68 (m, 4H), 8.34 (d, 1H), 8.79 (dd, 2H), 13.42 (s, 1H). 2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(пиридин-4-ил)-1,7-нафтиридин
222		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.13 (d, 3H), 3.13 - 3.25 (m, 1H), 3.43 - 3.53 (m, 1H), 3.57 - 3.65 (m, 1H), 3.71 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.86 (m, 4H), 3.95 - 4.01 (m, 1H), 4.08 - 4.17 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.09 - 7.16 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 13.38 (br. s, 1H). 4-[(4-метоксифенил)сульфанил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
223		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 3.41 - 3.49 (m, 4H), 3.52 - 3.61 (m, 1H), 3.67 - 3.78 (m, 5H), 3.79 - 3.85 (m, 1H), 3.99 - 4.08 (m, 1H), 4.16 - 4.25 (m, 1H), 4.57 - 4.68 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 7.52 - 7.68 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 13.40 (br. s, 1H). 4-[3-фтор-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
224		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 2.12 (s, 3H), 3.79 (s, 8H), 7.01 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 13.39 (br. s, 1H). 4-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

225		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 3.77 (d, 8H), 4.20 (br. s., 2H), 4.61 (br. s., 2H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.64 (br. s., 3H), 8.36 (br. s., 1H), 13.30 - 13.48 (m, 1H) 3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]-1,3-оксазинан-2-он
226		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 2.14 - 2.32 (m, 2H), 3.72 - 3.83 (m, 9H), 4.41 - 4.60 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 13.27 - 13.54 (m, 1H). 3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]-1,3-оксазолидин-2-он
227		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 3.34 - 3.39 (m, 1H), 3.51 - 3.61 (m, 1H), 3.67 - 3.74 (m, 1H), 3.78 - 3.86 (m, 4H), 3.99 - 4.07 (m, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 1H), 4.57 - 4.66 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 3H), 7.64 (br. s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 13.40 (br. s, 1H). 4-(3-метоксипиридин-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
228		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 3.30 - 3.41 (m, 1H), 3.52 - 3.61 (m, 1H), 3.68 - 3.74 (m, 1H), 3.80 - 3.85 (m, 1H), 4.01 - 4.08 (m, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 1H), 4.57 - 4.66 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 2H), 7.62 - 7.67 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (q, 1H). 4-(2,6-дифторпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
229		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.31 (d, 3H), 3.37 - 3.41 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 1H), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.79 - 3.87 (m, 1H), 4.01 - 4.09 (m, 1H), 4.17 - 4.26 (m, 1H), 4.56 - 4.67 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.41 (br. s, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.55 (br. s, 1H). 4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
230		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 3.34 - 3.42 (m, 1H), 3.51 - 3.62 (m, 1H), 3.67 - 3.76 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 4.00 - 4.09 (m, 1H), 4.17 - 4.26 (m, 1H), 4.58 - 4.67 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.60 - 7.72 (m, 3H), 8.33 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 13.44 (br. s., 1H). 4-(3-фторпиридин-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

231		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (t, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.28 - 3.39 (m, 1H), 3.51 - 3.62 (m, 1H), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.77 - 3.86 (m, 1H), 4.00 - 4.08 (m, 1H), 4.16 - 4.25 (m, 1H), 4.55 - 4.64 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.42 (br. s., 1H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 13.42 (br. s, 1H). 4-(2-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
232		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.28 - 3.40 (m, 1H), 3.50 - 3.62 (m, 1H), 3.66 - 3.76 (m, 1H), 3.78 - 3.87 (m, 1H), 4.00 - 4.09 (m, 1H), 4.18 - 4.27 (m, 1H), 4.60 - 4.71 (m, 1H), 7.36 - 7.49 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 13.43 (s, 1H). 4-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
233		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 2.57 (d, 3H), 3.29 - 3.40 (m, 1H), 3.50 - 3.62 (m, 1H), 3.66 - 3.76 (m, 1H), 3.78 - 3.87 (m, 1H), 4.01 - 4.09 (m, 1H), 4.19 - 4.28 (m, 1H), 4.61 - 4.71 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 13.43 (br. s, 1H). 4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
234		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 2.56 (d, 3H), 3.28 - 3.39 (m, 1H), 3.51 - 3.61 (m, 1H), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.78 - 3.86 (m, 1H), 4.00 - 4.08 (m, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 1H), 4.59 - 4.69 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 2H), 7.60 - 7.70 (m, 3H), 8.35 (d, 1H), 13.41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(5-метилтиофен-3-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
235		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.28 (d, 3H), 3.27 - 3.38 (m, 1H), 3.52 - 3.61 (m, 1H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 3.78 - 3.85 (m, 4H), 4.00 - 4.07 (m, 1H), 4.10 - 4.19 (m, 1H), 4.55 - 4.63 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 13.32 (br. s, 1H). 4-(3-метокситиофен-2-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

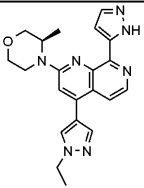
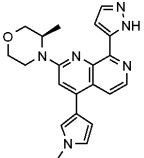
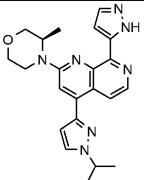
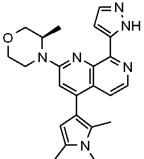
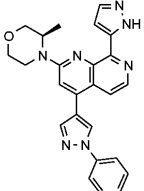
236		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 3.29 - 3.39 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 1H), 3.68 - 3.74 (m, 1H), 3.78 - 3.85 (m, 1H), 4.01 - 4.07 (m, 1H), 4.17 - 4.25 (m, 1H), 4.57 - 4.66 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 7.50 (br. s, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 13.42 (br. s, 1H). 4-(2-хлортиофен-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
237		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.32 (dd, 3H), 3.34 - 3.42 (m, 1H), 3.53 - 3.63 (m, 1H), 3.68 - 3.76 (m, 1H), 3.77 - 3.84 (m, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.60 - 4.70 (m, 1H), 6.81 - 6.87 (m, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 7.69 - 7.80 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.26 - 8.33 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 13.44 (br. s, 1H). 4-(изохинолин-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
238		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.28 (d, 3H), 3.35 - 3.39 (m, 1H), 3.50 - 3.61 (m, 1H), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.77 - 3.86 (m, 1H), 4.00 - 4.08 (m, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 1H), 4.60 - 4.68 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 13.42 (br. s, 1H). 4-(5-хлортиофен-2-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
239		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 2.34 (d, 3H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 1H), 3.69 - 3.75 (m, 1H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 4.01 - 4.09 (m, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 1H), 4.60 - 4.68 (m, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 13.42 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(4-метилтиофен-2-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
240		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.28 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.24 - 3.31 (m, 1H), 3.52 - 3.63 (m, 1H), 3.68 - 3.74 (m, 1H), 3.77 - 3.84 (m, 1H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.16 - 4.25 (m, 1H), 4.55 - 4.67 (m, 1H), 6.79 - 6.84 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 13.41 (br. s, 1H). 4-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

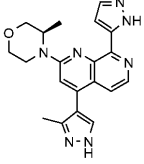
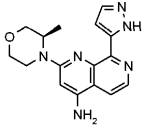
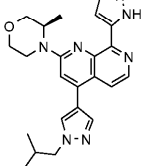
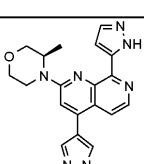
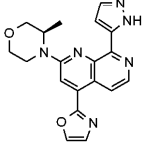
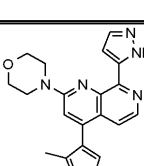
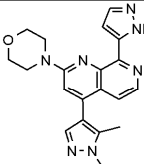
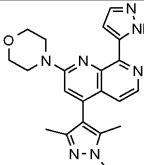
241		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.22 - 1.36 (m, 3H), 1.86 - 2.03 (m, 2H), 2.11 (t, 2H), 2.63 - 2.78 (m, 2H), 2.95 - 3.08 (m, 2H), 3.22 - 3.32 (m, 1H), 3.36 - 3.44 (m, 1H), 3.57 (td, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.99 - 4.12 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.59 - 4.71 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 13.34 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1,7-нафтиридин
242		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.27 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.16 (br. s., 2H), 3.25 - 3.32 (m, 1H), 3.55 (td, 1H), 3.66 - 3.73 (m, 1H), 3.77 - 3.86 (m, 1H), 4.03 (dd, 1H), 4.14 - 4.21 (m, 1H), 4.57 - 4.68 (m, 1H), 5.90 (dt, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.62 (d, 2H), 8.34 (d, 1H), 13.38 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
243		¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): d [м.д.] = 1.38 (d, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.57 - 2.63 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.20 - 3.26 (m, 2H), 3.40 - 3.51 (m, 1H), 3.64 - 3.73 (m, 1H), 3.79 - 3.92 (m, 2H), 4.06 - 4.17 (m, 2H), 4.53 - 4.63 (m, 1H), 5.86 - 5.91 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.32 (d, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
244		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.27 (dd, 3H), 1.62 (td, 1H), 1.71 - 1.81 (m, 2H), 1.88 (d, 1H), 1.99 - 2.09 (m, 1H), 2.18 (td, 1H), 2.24 (d, 3H), 2.79 - 2.92 (m, 2H), 3.24 - 3.31 (m, 1H), 3.41 - 3.51 (m, 1H), 3.57 (td, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.57 - 4.65 (m, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 13.33 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[1-метилпиперидин-3-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
245		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.21 - 1.30 (m, 4H), 2.34 - 2.40 (m, 1H), 2.41 - 2.48 (m, 1H), 2.97 - 3.02 (m, 1H), 3.25 - 3.31 (m, 1H), 3.40 - 3.46 (m, 2H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 3.66 - 3.74 (m, 1H), 3.78 - 3.85 (m, 1H), 3.99 - 4.07 (m, 1H), 4.12 - 4.21 (m, 1H), 4.56 - 4.64 (m, 1H), 5.86 - 5.93 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 2H),

		8.33 (d, 1H), 13.38 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,7-нафтиридин
246		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 1.64 - 1.93 (m, 2H), 2.04 - 2.19 (m, 2H), 3.19 - 3.27 (m, 2H), 3.36 - 3.43 (m, 1H), 3.53 - 3.64 (m, 1H), 3.68 - 3.77 (m, 1H), 3.78 - 3.90 (m, 3H), 4.02 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 4.19 - 4.29 (m, 1H), 4.56 - 4.68 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.56 (s, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 13.45 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-[1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]-1,7-нафтиридин
247		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.30 (s, 3H), 3.34 - 3.41 (m, 1H), 3.51 - 3.63 (m, 1H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 4.01 - 4.09 (m, 1H), 4.17 - 4.26 (m, 1H), 4.59 - 4.67 (m, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.65 (d, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 13.44 (br. s, 1H). 4-(4,6-дифторпиридин-3-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
248		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 3.30 - 3.38 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.06 (dd, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.31 - 8.40 (m, 2H), 13.41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
249		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.28 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.27 - 3.40 (m, 1H), 3.53 - 3.63 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.01 - 4.09 (m, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 13.41 (br. s., 1H). 4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
250		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.29 - 3.33 (m, 1H), 3.58 (td, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.05 (dd, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.42 (br. s., 1H), 7.49 (d, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.65 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 13.41 (br. s., 1H).

		4-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
251		¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): d [м.д.] = 1.38 - 1.46 (m, 4H), 1.77 - 1.87 (m, 2H), 1.96 - 2.06 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.27 - 3.39 (m, 2H), 3.53 (td, 1H), 3.72 (td, 1H), 3.82 - 4.05 (m, 3H), 4.18 (dd, 1H), 4.36 - 4.47 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.43 - 8.49 (m, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(пиперидин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
252		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): d [м.д.] = 1.28 (d, 3H), 3.36 - 3.44 (m, 1H), 3.58 (td, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.64 - 7.66 (m, 1H), 8.33 (s, 2H), 13.41 (br. s., 1H), 14.11 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-1,7-нафтиридин
253		¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): d [м.д.] = 1.46 (d, 3H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 2.56 - 2.72 (m, 4H), 3.57 (td, 1H), 3.74 (td, 1H), 3.86 - 3.98 (m, 2H), 4.04 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.91 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.46 (d, 1H). 4-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
254		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): d [м.д.] = 1.00 - 1.08 (m, 2H), 1.14 - 1.20 (m, 2H), 1.28 (d, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.51 - 3.61 (m, 1H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 3.80 - 3.89 (m, 2H), 4.02 - 4.08 (m, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.60 - 4.69 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 13.38 (br. s, 1H). 4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
255		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 1.52 (d, 6H), 3.29 - 3.39 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 1H), 3.68 - 3.76 (m, 1H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 4.01 - 4.09 (m, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 1H), 4.57 - 4.69 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.34 - 8.41 (m, 2H), 13.38 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

		ил)-1H-пиразол-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
256		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 3.29 - 3.40 (m, 1H), 3.51 - 3.61 (m, 1H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 3.81 - 3.87 (m, 1H), 4.02 - 4.08 (m, 1H), 4.19 - 4.26 (m, 1H), 4.62 - 4.70 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 13.41 (br. s, 1H). 4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
257		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.30 (d, 3H), 1.63 (s, 9H), 3.34 - 3.39 (m, 1H), 3.58 (td, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.07 (dd, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.46 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 13.39 (br. s., 1H). 4-(1- <i>трет</i> -бутил-1H-пиразол-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
258		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.28 (d, 3H), 2.02 (d, 3H), 2.12 (d, 3H), 3.27 - 3.33 (m, 1H), 3.51 - 3.65 (m, 1H), 3.69 - 3.76 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.79 - 3.85 (m, 1H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.53 - 4.67 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 13.41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-1,7-нафтиридин
259		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.27 (d, 3H), 3.28 - 3.38 (m, 1H), 3.58 (td, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.02 - 4.11 (m, 4H), 4.17 (d, 1H), 4.50 - 4.59 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.44 (s, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 8.28 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 13.41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
260		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.58 (td, 1H), 3.69 - 3.75 (m, 1H), 3.80 - 3.87 (m, 3H), 4.06 (dd, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.65 (d, 1H), 5.00 (br. s., 1H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 13.37 (br. s., 1H). 2-(4-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}-1H-пиразол-

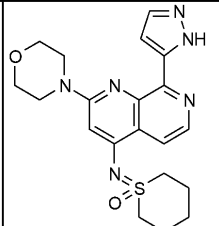
		1-ил)этанол
261		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 1.48 (t, 3H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 3.53 - 3.62 (m, 1H), 3.69 - 3.76 (m, 1H), 3.80 - 3.88 (m, 1H), 4.02 - 4.10 (m, 1H), 4.17 - 4.23 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.35 - 8.40 (m, 2H), 13.39 (br. s, 1H). 4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
262		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.27 (d, 3H), 3.25 - 3.32 (m, 1H), 3.52 - 3.61 (m, 1H), 3.68 - 3.77 (m, 4H), 3.81 (s, 1H), 4.01 - 4.08 (m, 1H), 4.14 - 4.21 (m, 1H), 4.57 - 4.66 (m, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 13.12 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
263		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 1.52 (d, 6H), 3.27 - 3.42 (m, 1H), 3.57 (td, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.06 (dd, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.56 - 4.72 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.35 - 8.42 (m, 2H), 13.40 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
264		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.27 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.26 - 3.32 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.51 - 3.62 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.51 - 4.60 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.60 - 7.66 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 13.38 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(1,2,5-триметил-1H-пиррол-3-ил)-1,7-нафтиридин
265		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.32 (d, 3H), 3.36 - 3.43 (m, 1H), 3.59 (td, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.54 - 7.62 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (dd, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 13.43 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин

266		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 2.26 (br. s., 3H), 3.58 (td, 1H), 3.28 - 3.39 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.06 (dd, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.42 (br. s., 1H), 7.51 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.69 - 7.87 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 13.02 (br. s., 1H), 13.41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
267		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.23 (d, 3H), 3.24 (td, 1H), 3.55 (td, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.03 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 13.40 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин
268		¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): d [м.д.] = 1.01 (d, 6H), 1.46 (d, 3H), 2.33 (dt, 1H), 3.51 - 3.61 (m, 1H), 3.72 (td, 1H), 3.84 - 3.90 (m, 1H), 3.90 - 3.97 (m, 1H), 3.99 - 4.08 (m, 3H), 4.18 (dd, 1H), 4.42 - 4.50 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.44 (d, 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[1-(2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
269		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.29 (d, 3H), 3.30 - 3.38 (m, 1H), 3.53 - 3.62 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.03 - 4.09 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.37 (d, 2H), 13.37 (br. s., 1H), 13.41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1H-пиразол-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
270		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.31 (d, 3H), 3.40 - 3.44 (m, 1H), 3.55 - 3.64 (m, 1H), 3.71 - 3.77 (m, 1H), 3.82 - 3.87 (m, 1H), 4.03 - 4.11 (m, 1H), 4.19 - 4.25 (m, 1H), 4.62 - 4.69 (m, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.68 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 13.44 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1,3-оксазол-2-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
271		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 2.16 (s, 3H), 3.72 - 3.84 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 7.35 - 7.43 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 13.40 (br. s., 1H). 4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
272		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 2.25 (s, 3H), 3.71 - 3.82 (m, 8H), 3.86 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.48 (d, 1H), 7.64 (s, 2H), 8.33 (d, 1H), 13.40 (br. s., 1H). 4-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
273		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 2.00 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.71 - 3.86 (m, 11H), 7.24 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.64 (s, 1H), 8.32 (d, 1H). 2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-1,7-нафтиридин

Следующие соединения табл. 3 получали в соответствии со схемой 6 и по аналогии с примером 126.

Таблица 3

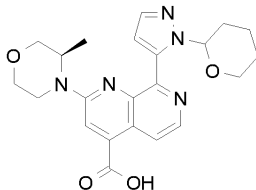
Пример	Структура	ЯМР Название
274		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.25 (d, 3H), 3.23 - 3.29 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.43 (d, 2H), 3.56 (td, 1H), 3.67 - 3.74 (m, 1H), 3.78 - 3.92 (m, 5H), 3.95 - 4.08 (m, 2H), 4.34 - 4.47 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.36 (br. s., 1H). 4-[(2-метоксиэтил)(метил)оксидо-λ ⁶ -сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
275		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 0.94 (dd, 3H), 1.31 (dd, 3H), 1.48 (q, 3H), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 3.53 - 3.92 (m, 4H), 3.93 - 4.10 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.79 (t, 2H), 7.84 - 7.91 (m, 2H), 8.06 (q, 1H), 8.36 (d, 1H), 13.29 (br. s., 1H). 4-[(4-бромфенил)(оксидо)пропан-2-ил-λ ⁶ -сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
276		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 0.80 - 1.18 (m, 3H), 3.61 - 3.66 (m, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.72 - 3.89 (m, 2H), 3.93 - 4.04 (m, 2H), 4.05 - 4.13 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.83 - 6.94 (m, 1H), 6.96 - 7.05 (m, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.91 - 8.00 (m, 2H), 8.26 - 8.30 (m, 1H), 11.28 (br. s., 1H). 2-(метил-N-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}сульфонимидоил)фенол
277		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 0.81 (d, 1H), 1.17 (d, 2H), 3.06 - 3.18 (m, 1H), 3.42 - 3.54 (m, 1H), 3.55 - 3.67 (m, 1H), 3.68 - 3.79 (m, 4H), 3.81 - 3.92 (m, 1H), 3.93 - 4.03 (m, 1H), 4.09 - 4.18 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.84 - 7.90 (m, 2H), 7.91 - 7.99 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H), 8.34 (dd, 1H), 13.31 (br. s., 1H). 4-[(4-бромфенил)(метил)оксидо-λ ⁶ -сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
278		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 1.22 - 1.29 (m, 3H), 1.55 (d, 9H), 3.25 - 3.30 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.52 - 3.62 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 1H), 3.94 - 4.09 (m, 2H), 4.33 - 4.48 (m, 1H), 6.83 - 6.93 (m, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.15 - 13.44 (m, 1H). 4-[[трет-бутил(метил)оксидо-λ ⁶ -сульфанилиден]амино}-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин
279		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): d [м.д.] = 3.59 - 3.67 (m, 6H), 3.77 - 3.86 (m, 6H), 3.96 (t, 2H), 4.13 - 4.20 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.33 (d, 1H). муравьиная кислота - N-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]-1,4λ ⁴ -оксатиан-4-имин 4-оксид (1:1)

280		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.55 - 1.75 (m, 2H), 1.85 - 2.07 (m, 4H), 3.42 - 3.53 (m, 2H), 3.62 (t, 4H), 3.71 (d, 2H), 3.76 - 3.84 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 13.37 (s, 1H). N-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]гексагидро-1 λ^4 -тиопиран-1-имин 1-оксид
-----	---	---

Пример 281.

3-Метил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}бутан-2-ол

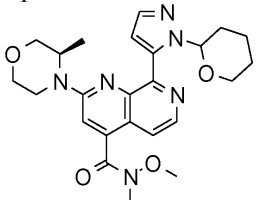
Стадия а). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-карбоновая кислота



Метил 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-карбоксилат (1.10 г, 2.51 ммоль) растворяли в ТГФ (11 мл) и метаноле (5 мл). Добавляли раствор NaOH (2.8 мл, 1.0 М, 2.8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин при к.т. Растворитель удаляли при пониженном давлении и водную фазу подкисляли до pH 5, используя 1 М HCl. Водный раствор лиофилизировали и указанное в заголовке соединение получали без дополнительной очистки с выходом 99% (1.10 г).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.18 (dd, 3H), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.51-1.64 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 1H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 1H), 4.06 (t, 1H), 4.36-4.51 (m, 1H), 5.92-6.08 (m, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.46-8.53 (m, 1H).

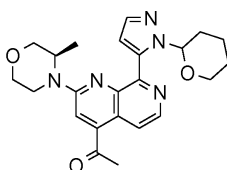
Стадия б). N-метокси-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-карбоксамид



Гидрохлорид N-метоксиметанамина (1:1) (861 мг, 8.83 ммоль) растворяли в ДМФА (20 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3.1 мл, 18 ммоль) и НАТУ (2.52 г, 6.62 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин при к.т. Затем добавляли 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-карбоновую кислоту (1.10 г, чистота 85%, 2.21 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. N,N-Диизопропилэтиламин (3.1 мл, 18 ммоль) и НАТУ (2.52 г, 6.62 ммоль) добавляли снова и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Добавляли воду и смесь перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали полунасыщенным раствором NaCl. Органический слой сушили на силиконовом фильтре и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (от Hex/EtOAc: 0-100% до 100% EtOAc до EtOAc/EtOH: 0-20%) и указанное в заголовке соединение получали с количественным выходом.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.19-1.25 (m, 3H), 1.41-1.54 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 3.15-3.32 (m, 2H), 3.42 (br. s., 3H), 3.50 (br. s., 3H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 1H), 4.12-4.22 (m, 1H), 4.46-4.57 (m, 1H), 6.04-6.17 (m, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 8.41 (d, 1H).

Стадия с). 1-(2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-ил)этанон

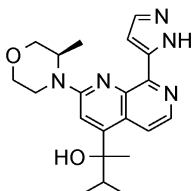


N-Метокси-N-метил-2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-карбоксамид (710 мг, 1.52 ммоль) растворяли в ТГФ и охлаждали до

0°C. По каплям добавляли метилбромид магния (1.5 мл, 3.0 М, 4.6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и 1.5 ч при к.т. Метилбромид магния (1.5 мл, 3.0 М, 4.6 ммоль) добавляли снова и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.23 (dd, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.95-2.00 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 3.19-3.30 (m, 2H), 3.64-3.73 (m, 2H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.55-4.63 (m, 1H), 5.97-6.07 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

Стадия d). 3-Метил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}бутан-2-ол

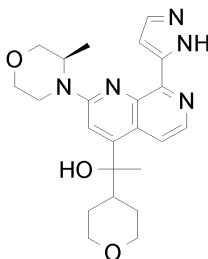


1-(2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]-1Н-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-ил)этанон (33.0 мг, 78.3 мкмоль) растворяли в ТГФ (2.0 мл) и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли хлор(пропан-2-ил)магний (120 мкл, 2.0 М, 230 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 0.5 ч при 0°C и 1.5 ч при к.т. Реакционную смесь гасили водой и добавляли 3 М водн. HCl (0.5 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь гасили NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над силиконовым фильтром и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$) и указанное в заголовке соединение получали с выходом 27% (9 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.75-0.89 (m, 6H), 1.26 (d, 3H), 1.63 (d, 3H), 3.59 (t, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.03-4.16 (m, 2H), 4.50-4.60 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.27-8.32 (m, 2H), 13.34 (br. s., 1H).

Пример 282.

1-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этанол

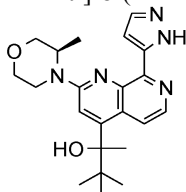


1-(2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]-1Н-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-ил)этанон (33.0 мг, 78.3 мкмоль) растворяли в ТГФ (2.0 мл) и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли хлор(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)магний (1.4 мл, 0.50 М, 710 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 0.5 ч при 0°C и 1.5 ч при к.т. Смесь охлаждали до 0°C и снова добавляли хлор(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)магний (1.4 мл, 0.50 М, 710 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и 45 мин при к.т. Реакционную смесь гасили водой и добавляли 3 М водн. HCl (0.5 мл). Смесь перемешивали в течение 72 ч при к.т. Реакционную смесь гасили NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над силиконовым фильтром и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$) и указанное в заголовке соединение получали с выходом 23% (25 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.25 (d, 4H), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.64-1.68 (m, 3H), 2.24-2.35 (m, 1H), 3.06-3.24 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.69-3.90 (m, 5H), 4.02-4.14 (m, 2H), 4.48-4.58 (m, 1H), 5.48 (d, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.24-8.34 (m, 2H), 13.33 (br. s., 1H).

Пример 283.

3,3-Диметил-2-{2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}бутан-2-ол

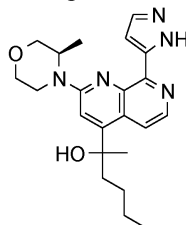


1-(2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]-1Н-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-ил)этанон (33.0 мг, 78.3 мкмоль) растворяли в ТГФ (2.0 мл) и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли трет-бутил(хлор)магний (710 мкл, 1.0 М, 710 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 0.5 ч при 0°C и 1.5 ч при к.т. Реакционную смесь гасили водой и добавляли 3 М водн. HCl (0.5 мл). Смесь перемешивали в течение 72 ч при к.т. Реакционную смесь гасили NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над силиконовым фильтром и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ACN/H₂O/NH₄OH) и указанное в заголовке соединение получали с выходом 24% (25 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.94 (s, 9H), 1.14-1.30 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.19-3.31 (m, 1H), 3.58 (t, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.75-3.86 (m, 1H), 3.98-4.17 (m, 2H), 4.53 (br. s., 1H), 5.59 (s, 1H), 7.10 (br. s., 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.58 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.92 (br. s., 1H), 13.30 (br. s., 1H).

Пример 284.

2-{2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}гексан-2-ол



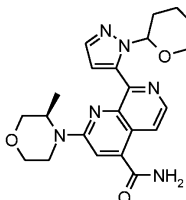
1-(2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-{1-[(2R)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]-1Н-пиразол-5-ил}-1,7-нафтиридин-4-ил)этанон (33.0 мг, 78.3 мкмоль) растворяли в ТГФ (2.0 мл) и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли бутил(хлор)магний (360 мкл, 2.0 М, 710 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 0.5 ч при 0°C и 1.5 ч при к.т. Реакционную смесь гасили водой и добавляли 3 М водн. HCl (0.5 мл). Смесь перемешивали в течение 72 ч при к.т. Реакционную смесь гасили NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над силиконовым фильтром и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (смесь ACN/H₂O/NH₄OH) и указанное в заголовке соединение получали с выходом 7% (7 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.77 (td, 3H), 0.97-1.08 (m, 1H), 1.12-1.22 (m, 3H), 1.27 (d, 4H), 1.68 (d, 3H), 1.87-2.00 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 3.58 (t, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.01-4.16 (m, 2H), 4.55 (d, 1H), 5.47 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 13.35 (br. s., 1H).

Пример 285.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-3-ил)-1,7-нафтиридин-4-карбоксамид

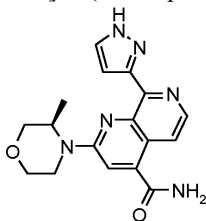
Стадия а). 2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамид



2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-карбонитрил (1.5 г, 3.882 ммоль) суспендировали в 2-метоксиэтаноле (15 мл). Затем добавляли KOH (0.653 г, 11.645 ммоль) в воде (367 мкл) и реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 7 ч и при 130°C в течение 14 ч. Растворитель удаляли путем отгонки при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из смеси изопропанола (5 мл) и диэтилового эфира (25 мл). Указанное в заголовке соединение получали путем фильтрования в виде желтого твердого вещества с выходом 6% (95 мг).

ЖХ-МС (метод 1): m/z: [M+H]⁺ = 423.2, R_t = 3.01 мин.

Стадия б). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-3-ил)-1,7-нафтиридин-4-карбоксамид



К 2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксамиду (95 мг, 0.22 ммоль) добавляли каплю воды и трифторуксусную кислоту (1 мл, 13 ммоль). Через 2 ч ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. Трифторуксусную кислоту удаляли при пониженном давлении и остаток доводили до pH 7 путем добавления водн. раствора NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали смесью дихлорметан/изопропанол (10:1, 5×). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и растворитель упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на Flashmaster (25 г силикагеля 60, 30 мкМ) со смесью хлороформ/метанол 90:10 в качестве элюента. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 19% (14 мг) в виде желтого твердого вещества. Температура плавления: 145-147 °C.

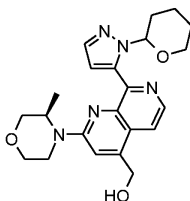
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ [м.д.] = 1.40-1.41 (m, 3H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 2H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.60-4.61 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339.2$, $R_t = 2.23$ мин.

Пример 286.

2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[1-(метилсульфонил)циклопропил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин.

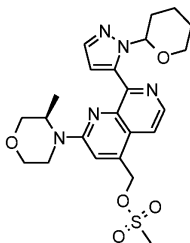
Стадия а). {2-((R)-3-Метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил} метанол



К раствору метил-2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-карбоксилата (190.5 мг, 0.435 ммоль) в абсолютном ТГФ (19 мл) добавляли раствор диизобутилалюминийгидрида (1 М в толуоле, 871 мкл, 0.871 ммоль) под аргоном при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали льдом, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на Flashmaster (силикагель 60, 30 мкМ), используя смесь хлороформ/метанол 98:2 в качестве элюента. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 66% (118 мг).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410.3$, $R_t = 3.07$ мин.

Стадия б). {2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил} метил метансульфонат

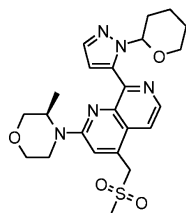


К раствору (2-((R)-3-метилморфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил} метанола (118 мг, 0.288 ммоль) и триметиламина (52 мкл, 0.375 ммоль) в абсолютном ТГФ (5 мл) под аргоном при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (25 мкл, 0.317 ммоль) и реакционной смеси давали перемешиваться в течение 1 ч при 0°C. С интервалами в 2 ч добавляли дополнительный метансульфонилхлорид (3×25 мкл, 0.317 ммоль) и реакционной смеси давали перемешиваться в течение еще 16 ч при температуре окружающей среды. После добавления еще одной порции метансульфонилхлорида (25 мкл, 0.317 ммоль) реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Указанное в заголовке соединение

получали с количественным выходом (219 мг) и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 488.2$, $R_t = 3.32$ мин.

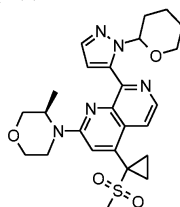
Стадия с). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[(метилсульфонил)метил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



К раствору 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил метил метансульфоната (219 мг, 0.45 ммоль) в абсолютном ДМСО (2 мл) порциями добавляли метилсульфинат натрия (161 мг, 1.572 ммоль) и реакционной смеси давали перемешиваться при 120°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Puri-Flash хроматографии (25 г силикагеля 60, 30 мкм), используя смесь дихлорметан/метанол 95:5 в качестве элюента. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 40% (84 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 472.3$, $R_t = 3.06$ мин.

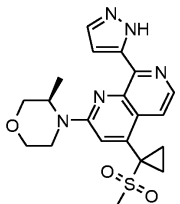
Стадия d). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[1-(метилсульфонил)циклопропил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



К раствору 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[(метилсульфонил)метил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина (84 мг, 0.178 ммоль), 1,2-дибромэтана (15 мкл, 0.178 ммоль) и бромида тетрабутиламмония (6 мг, 0.018 ммоль) в абсолютном ТГФ (1.68 мл) добавляли раствор NaOH (50% в воде, 185 мкл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Суспензия изменила свой цвет на темно-зеленый/темно-коричневый. Добавляли дополнительное количество 1,2-дибромэтана (15 мкл, 0.178 ммоль), тетрабутиламмонийбромида (6 мг, 0.018 ммоль) и раствора NaOH (50% в воде, 185 мкл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на Flashmaster (25 г силикагеля 60, 30 мкм), используя смесь дихлорметан/метанол 95:5 в качестве элюента. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 28% (25 мг) в виде желтого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[M+H]^+ = 498.3$, $R_t = 3.27$ мин.

Стадия е). 2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-4-[1-(метилсульфонил)циклопропил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин



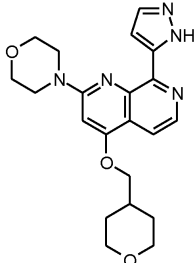
К раствору 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-[1-(метилсульфонил)циклопропил]-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридина (25 мг, 0.05 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли HCl (2н. в воде). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. ЖХМС показывала полное удаление защитной группы. При пониженном давлении удаляли метанол и значение pH остатка доводили до семи путем добавления водного раствора NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 73% (16 мг) в виде желтого твердого вещества. Температура плавления: 240-248°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 0.06-0.09 (m, 3H), 0.83-0.89 (m, 1H), 1.22-1.53 (m, 1H), 1.97-2.36 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.39-4.46 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.82-7.83 (m, 1H), 8.48-8.49 (m, 1H).

ЖХ-МС (метод 1): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 414.2$, $R_t = 2.65$ мин.

Пример 287.

2-(Морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)-1,7-нафтиридин

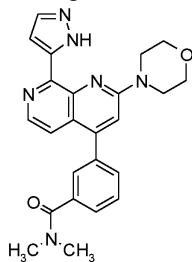


Смесь 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ола (75 мг, 0.1 ммоль), 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пирана (26.4 мг, 147.5 мкмоль) и карбоната цезия (41.6 мг, 127.8 мкмоль) в ДМФА (0.6 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и медленно добавляли конц. HCl (0.13 мл) (выделение газа). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Растворитель упаривали и остаток экстрагировали дихлорметаном (10 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали после ВЭЖХ разделения с выходом 3% (1 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2 , выбранные пики): δ [м.д.] = 1.86 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.95 (m, 4H), 4.07 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

Пример 288.

N,N-Диметил-3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]бензамид

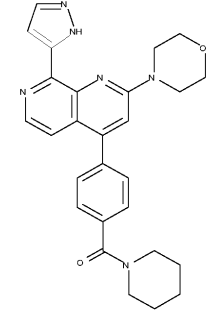
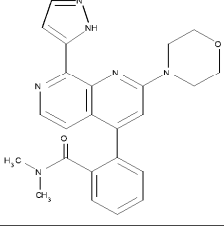
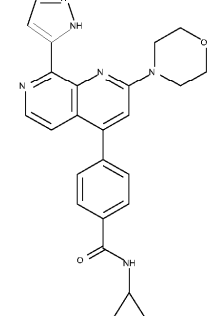
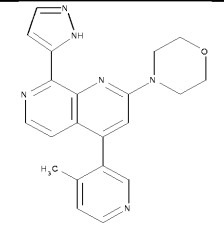


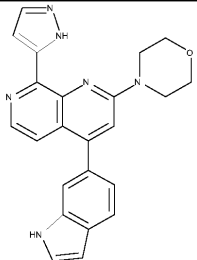
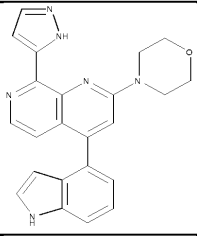
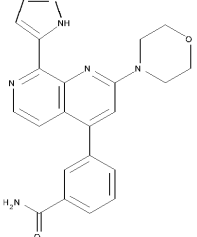
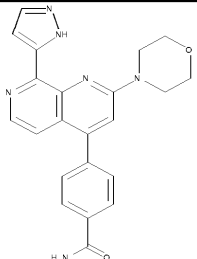
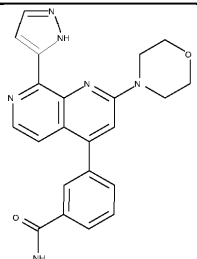
К раствору [3-(диметилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты (530 мкл, 0.57 М, 300 мкмоль) в 0.52 мл ДМФА добавляли 2-(морфолин-4-ил)-8-[2-(тетрагидропиран-2-ил)-2H-пиразол-3-ил]-[1,7]нафтиридин-4-ил-трифторметансульфонат (1.0 мл, 0.15 М, 150 мкмоль; промежуточное соединение-3) в 1 мл ДМФА, водный раствор карбоната натрия (200 мкл, 2.3 М, 450 мкмоль) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (400 мкл, 0.038 М в ДМФА, 15 мкмоль). Реакционную смесь встряхивали при 90°C в течение 12 ч. К сырой реакционной смеси добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (240 мкл, 1.9 М, 470 мкмоль) и соответствующую смесь встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 22 мг продукта в виде твердого вещества.

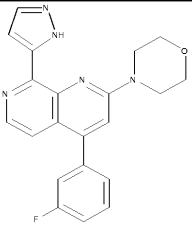
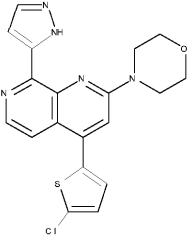
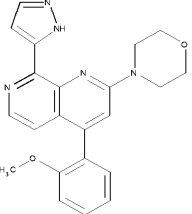
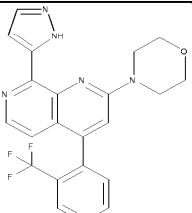
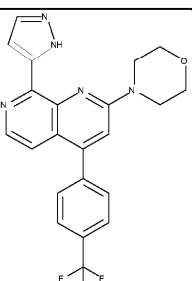
Метод 4: $R_t = 0.75$ мин; МС (ESIpos) $m/z = 429$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

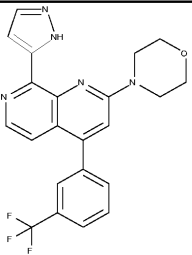
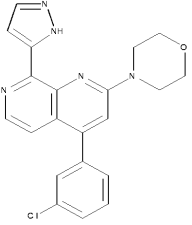
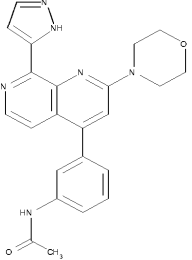
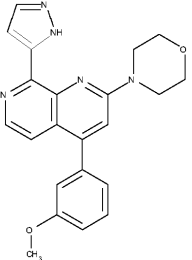
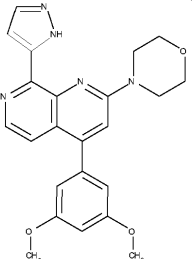
Следующие примеры (табл. 4) получали по аналогии с примером 288.

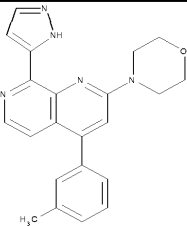
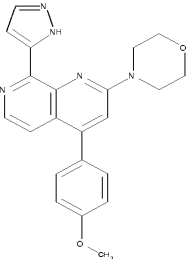
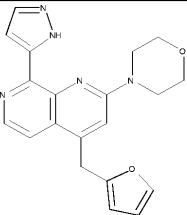
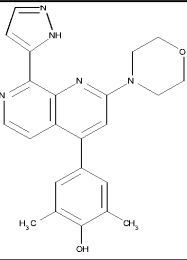
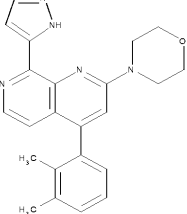
Таблица 4

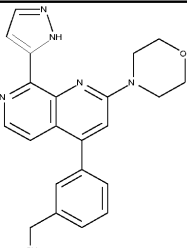
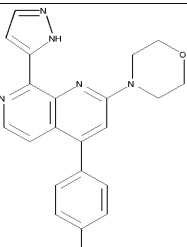
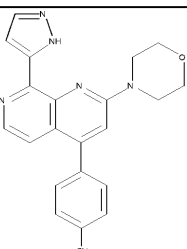
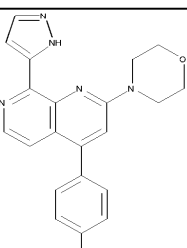
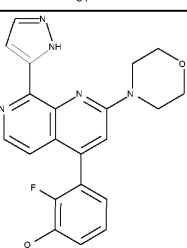
Пример	Структура	Название	Время удержания [мин]	ЖХ-МС m/z [M+H] ⁺
289		{4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил}(пиперидин-1-ил)метанон	0.88	469
290		N,N-диметил-2-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]бензамид	0.74	429
291		N-циклопропил-4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]бензамид	0.76	441
292		4-(4-метилпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.65	373

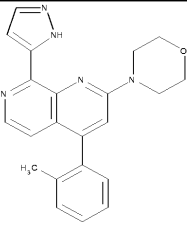
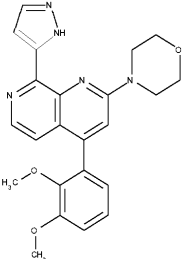
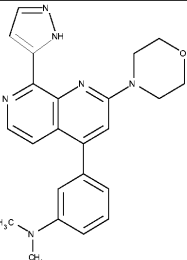
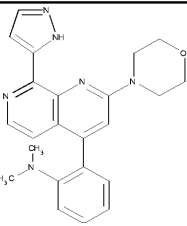
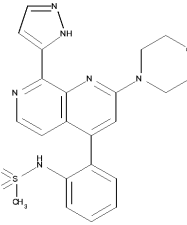
293		4-(1H-индол-6-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.86	397
294		4-(1H-индол-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.82	397
295		3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]бензамид	0.68	401
296		4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]бензамид	0.66	401
297		N-метил-3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]бензамид	0.71	415

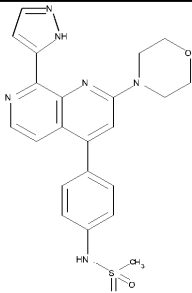
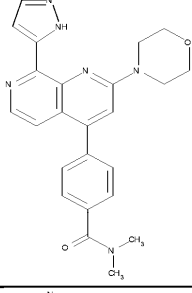
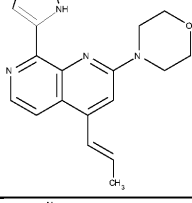
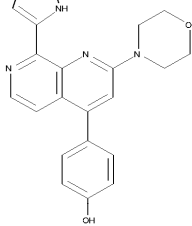
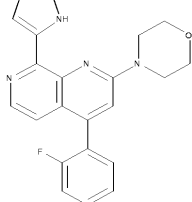
298		4-(3-фторфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.92	376
299		4-(5-хлортиофен-2-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.06	398
300		4-(2-метоксифенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.86	388
301		2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,7-нафтиридин	1.00	426
302		2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,7-нафтиридин	1.08	426

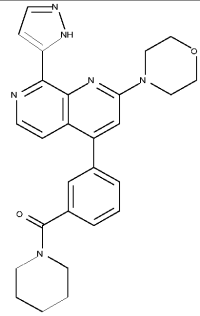
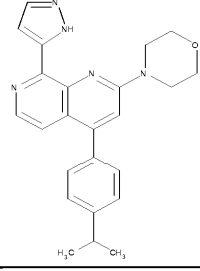
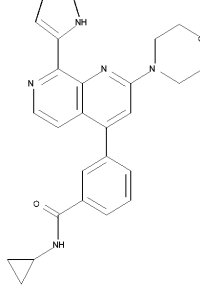
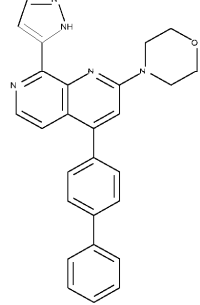
303		2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)фенил]-1,7-нафтиридин	1.06	426
304		4-(3-хлорфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.01	392
305		N-{3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил}ацетамид	0.73	415
306		4-(3-метоксифенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.90	388
307		4-(3,5-диметоксифенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.93	418

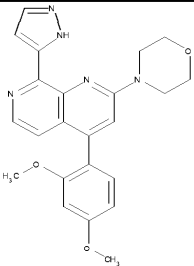
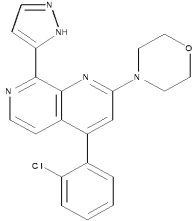
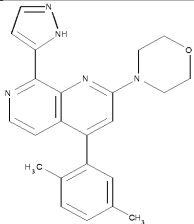
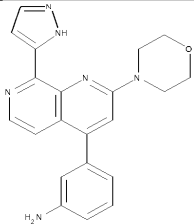
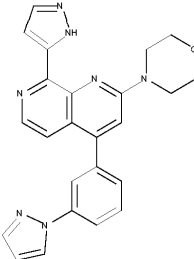
308		4-(3-метилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.96	372
309		4-(4-метоксифенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.88	388
310		4-(фуран-2-илметил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.78	362
311		2,6-диметил-4-[2-(морфолин-4-ил)-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенол	0.83	402
312		4-(2,3-диметилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.00	386

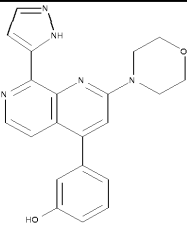
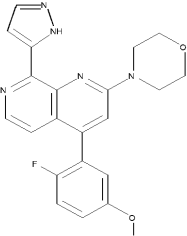
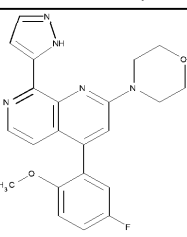
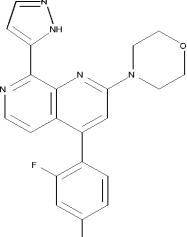
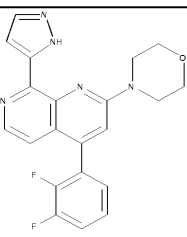
313		{3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил}метанол	0.73	388
314		4-(4-фторфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.90	376
315		4-(4-метилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.96	372
316		4-(4-хлорфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.01	392
317		4-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.90	406

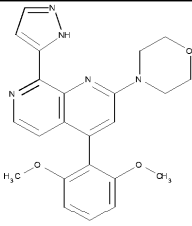
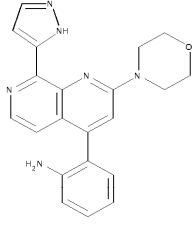
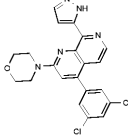
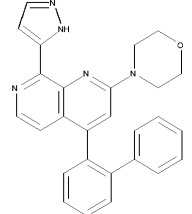
318		4-(2-метилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.94	372
319		4-(2,3-диметоксифенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.87	418
320		N,N-диметил-3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]анилин	0.93	401
321		N,N-диметил-2-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]анилин	0.92	401
322		N-{2-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил}метансульфонамид	0.75	451

323		N-{4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил}метансульфонамид	0.74	451
324		N,N-диметил-4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]бензамид	0.74	429
325		2-(морфолин-4-ил)-4-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.76	322
326		4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенол	0.72	374
327		4-(2-фторфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.90	376

328		{3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенил}(пиперидин-1-ил)метанон	0.88	469
329		2-(морфолин-4-ил)-4-[4-(пропан-2-ил)фенил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.12	400
330		N-циклопропил-3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]бензамид	0.77	441
331		4-(бифенил-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.14	434

332		4-(2,4-диметоксифенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.87	418
333		4-(2-хлорфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.96	392
334		4-(2,5-диметилфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.02	386
335		3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]анилин	0.72	373
336		2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-1,7-нафтиридин	0.89	424

337		3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]фенол	0.75	374
338		4-(2-фтор-5-метоксифенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.93	406
339		4-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.90	406
340		4-(2,4-дифторфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.94	394
341		4-(2,3-дифторфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.95	394

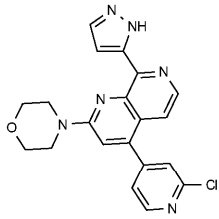
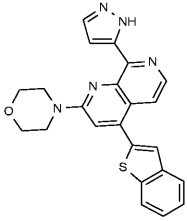
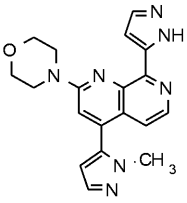
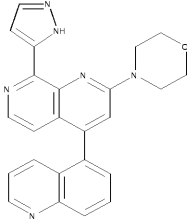
342		4-(2,6-диметоксифенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.85	418
343		2-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]анилин	0.79	373
344		4-(3,5-дихлорфенил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.19	426
345		4-(бифенил-2-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.05	434

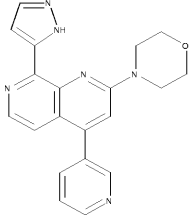
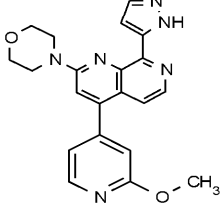
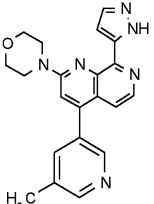
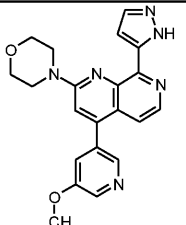
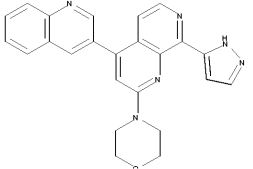
Примеры в табл. 5 получали по аналогии с данной методикой.

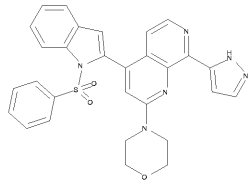
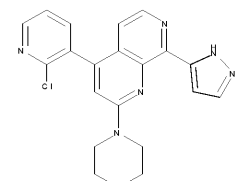
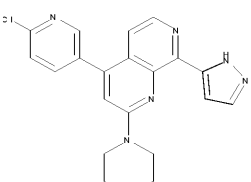
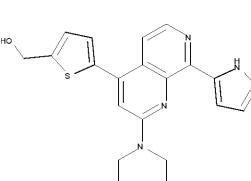
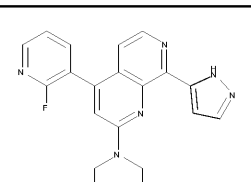
К 2-5 экв. производного бороновой кислоты добавляли 0.15 ммоль 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (0.25 М в NMP, 600 мкл), 30 мкмоль 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0.04 М в NMP, 750 мкл) и 0.45 ммоль карбоната калия (1 М в воде, 450 мкл) и смесь нагревали в микроволновой печи при 110°C в течение 5 ч. После охлаждения добавляли 0.9 ммоль HCl (2 М в воде, 450 мкл) и смесь нагревали в микроволновой печи в течение 10 ч при 50°C. После охлаждения смесь фильтровали, промывали NMP и подвергали препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта.

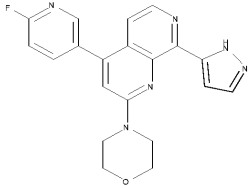
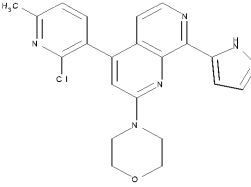
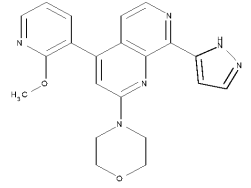
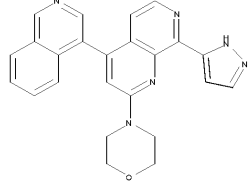
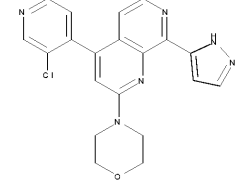
Метод 4.

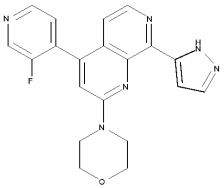
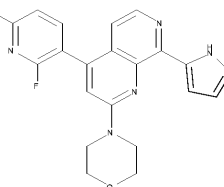
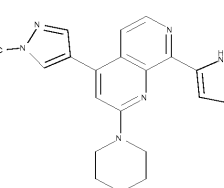
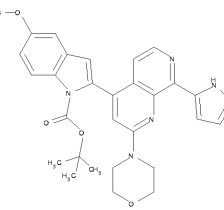
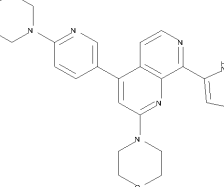
Таблица 5

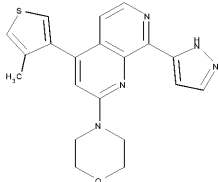
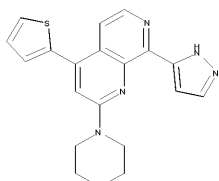
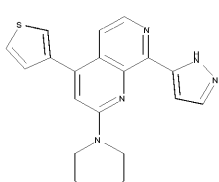
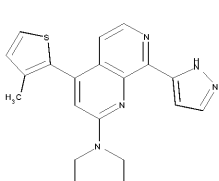
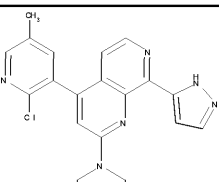
При- мер	Структура	Название	Время удержа- ния [мин]	ЖХ-МС m/z [M+H] ⁺
346		4-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.84	393.8
347		4-(1-бензотиофен-2-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.1	414.5
348		4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.71	362.4
349		2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-4-(хинолин-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.74	409.5

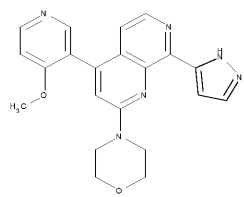
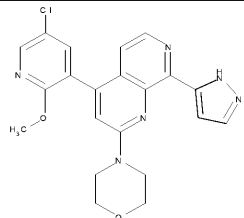
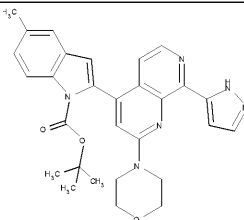
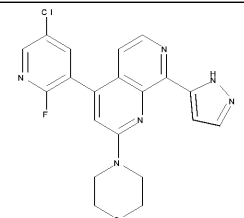
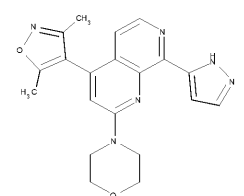
350		2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1,7-нафтиридин	0.66	359.4
351		4-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.83	389.4
352		4-(5-метилпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.7	373.4
353		4-(5-метоксипиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.73	389.4
354		2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(хинолин-3-ил)-1,7-нафтиридин	0.84	409.5

355		2-(морфолин-4-ил)-4-[1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.12	537.6
356		4-(2-хлорпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.77	393.8
357		4-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.82	393.8
358		{5-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]тиофен-2-ил}метанол	0.73	394.5
359		4-(2-фторпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.75	377.4

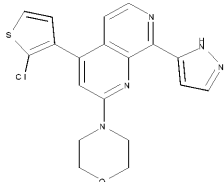
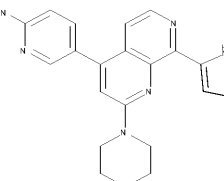
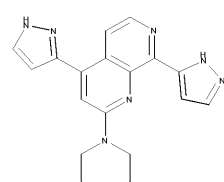
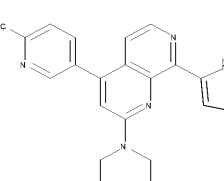
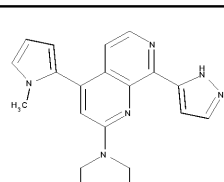
360		4-(6-фторпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.77	377.4
361		4-(2-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.83	407.9
362		4-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.79	389.4
363		4-(изохинолин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.77	409.5
364		4-(3-хлорпиридин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.79	393.8

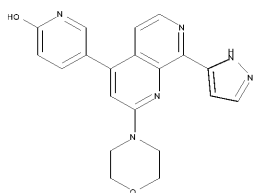
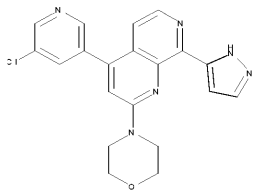
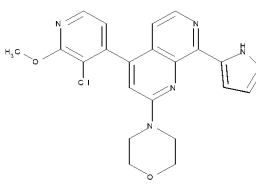
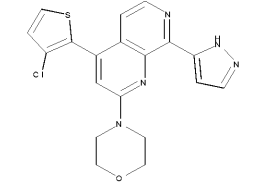
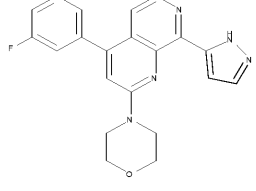
365		4-(3-фторпиридин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.74	377.4
366		4-(2,6-дифторпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.85	395.4
367		4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.67	362.4
368		<i>трет</i> -бутил 5-метокси-2-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]-1H-индол-1-карбоксилат	1.19	527.6
369		2-(морфолин-4-ил)-4-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.76	444.5

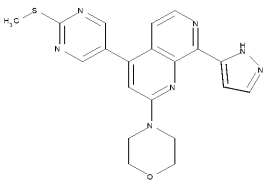
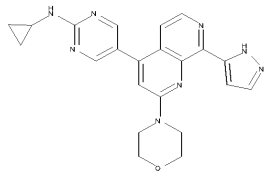
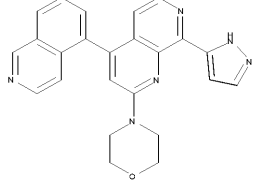
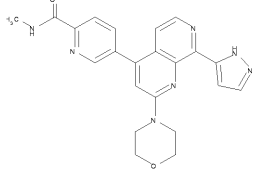
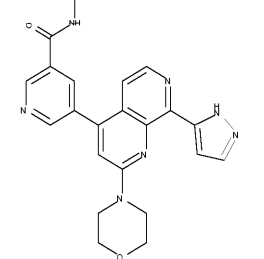
370		4-(4-метилтиофен-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.9	378.5
371		2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(тиофен-2-ил)-1,7-нафтиридин	0.87	364.4
372		2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(тиофен-3-ил)-1,7-нафтиридин	0.83	364.4
373		4-(3-метилтиофен-2-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.93	378.5
374		4-(2-хлор-5-метилпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.84	407.9

375		4-(4-метоксипиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.56	389.4
376		4-(5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.96	423.9
377		<i>трет</i> -бутил 5-метил-2-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]-1Н-индол-1-карбоксилат	1.29	511.6
378		4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.91	411.8
379		4-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.77	377.4

380		2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(хинолин-8-ил)-1,7-нафтиридин	0.81	409.5
381		4-(5-метилтиофен-2-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.95	378.5
382		4-(6-этоксипиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.9	403.4
383		4-(2-этоксипиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.85	403.4
384		2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-(хинолин-6-ил)-1,7-нафтиридин	0.74	409.5

385		4-(2-хлортиофен-3-ил)-2- (морфолин-4-ил)-8-(1Н- пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.95	398.9
386		5-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н- пиразол-5-ил)-1,7- нафтиридин-4-ил]пиридин-2- амин	0.53	374.4
387		2-(морфолин-4-ил)-4-(1Н- пиразол-3-ил)-8-(1Н-пиразол- 5-ил)-1,7-нафтиридин	0.66	348.4
388		4-(6-метилпиридин-3-ил)-2- (морфолин-4-ил)-8-(1Н- пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.66	373.4
389		4-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2- (морфолин-4-ил)-8-(1Н- пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.82	361.4

390		5-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиридин-2-ол	0.6	375.4
391		4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.83	393.8
392		4-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.93	423.9
393		4-(3-хлортиофен-2-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.96	398.9
394		4-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.76	377.4

395		4-[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.84	406.5
396		N-циклопропил-5-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиримидин-2-амин	0.74	415.5
397		4-(изохинолин-5-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.68	409.5
398		N-метил-5-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиридин-2-карбоксамид	0.71	416.4
399		N- <i>tert</i> -бутил-5-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиридин-3-карбоксамид	0.82	458.5

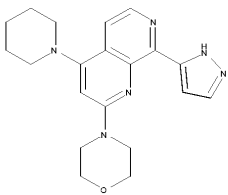
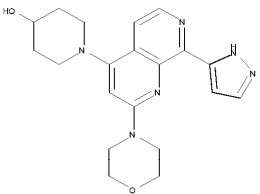
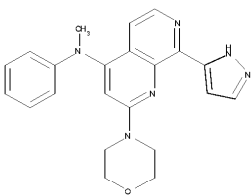
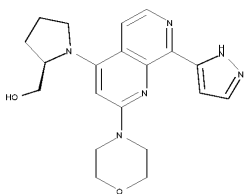
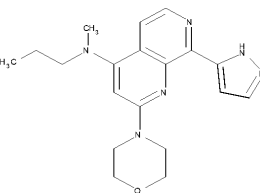
400		4-[5-(метилсульфанил)пиридин-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.82	405.5
401		2-(морфолин-4-ил)-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.72	398.4
402		3-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиридин-2-амин	0.55	374.4
403		метил 4-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]тгофен-2-карбоксилат	0.88	422.5
404		4-[2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.02	457.4
405		2-(морфолин-4-ил)-4-[2-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.93	417.5
406		4-(5-хлор-6-этоксипиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	1.06	437.9
407		4-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.85	404.5

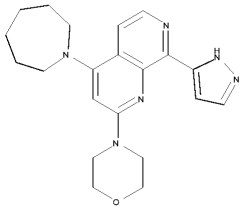
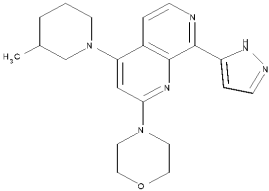
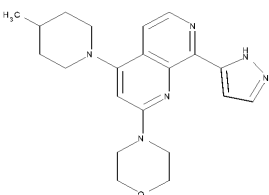
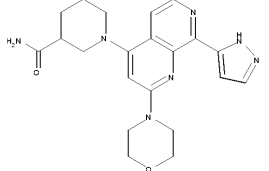
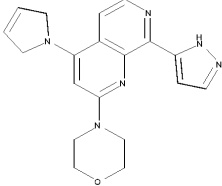
Примеры в следующей табл. 6 получали по аналогии с данной методикой.

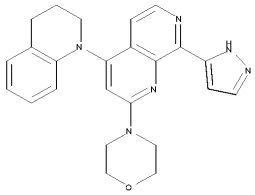
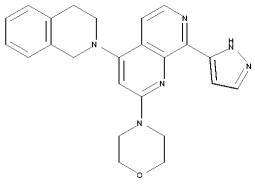
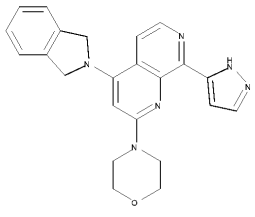
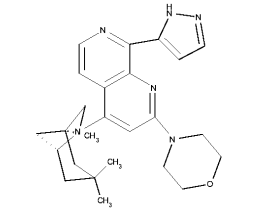
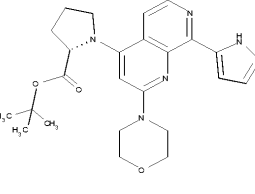
К 2-5 экв. аминного производного добавляли 0.15 ммоль 2-(морфолин-4-ил)-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (0.25 М в NMP, 600 мкл) и смесь нагревали при 70°C в течение ночи. После охлаждения добавляли 1.5 ммоль HCl (2 М в воде, 750 мкл) и смесь нагревали в течение ночи при 50°C. После охлаждения смесь подвергали препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта.

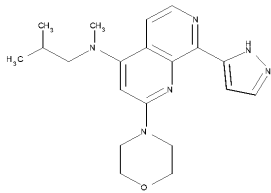
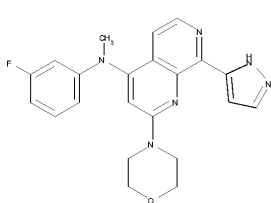
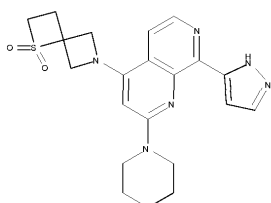
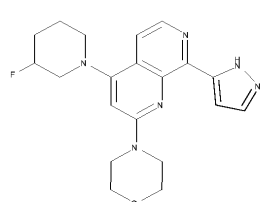
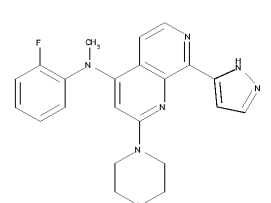
Метод 5.

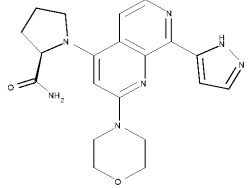
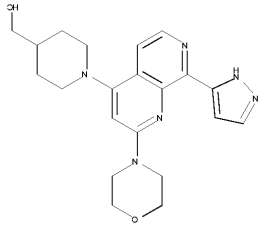
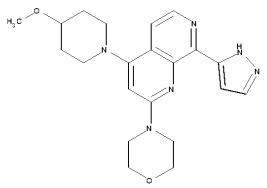
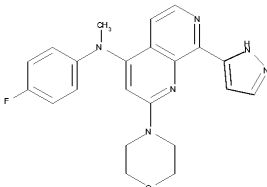
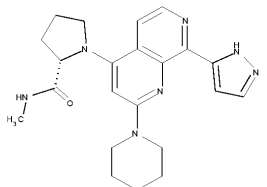
Таблица 6

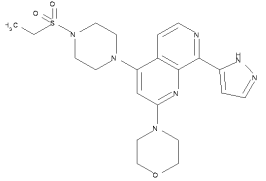
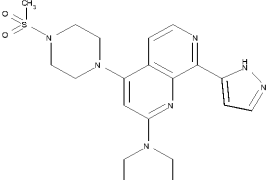
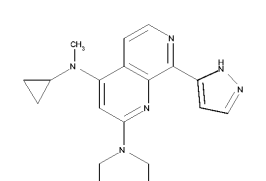
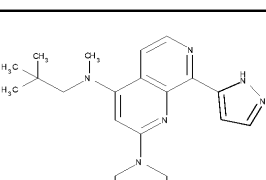
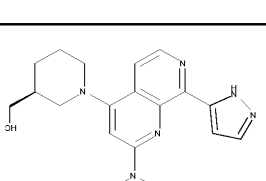
При- мер	Структура	Название	Время удержа- ния [мин]	ЖХ-МС m/z [M+H] ⁺
408		2-(морфолин-4-ил)-4-(пиперидин-1-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.83	365.4
409		1-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиперидин-4-ол	0.66	381.4
410		N-метил-2-(морфолин-4-ил)-N-фенил-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин	0.85	387.4
411		{1-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пирролидин-2-ил}метанол	0.68	381.4
412		N-метил-2-(морфолин-4-ил)-N-пропил-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин	0.8	353.4

413		4-(азепан-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.86	379.5
414		4-(3-метилпиперидин-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.89	379.5
415		4-(4-метилпиперидин-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.89	379.5
416		1-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиперидин-3-карбоксамид	0.66	408.5
417		4-(2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.74	349.4

418		4-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.93	413.5
419		4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.91	413.5
420		4-(1,3-дигидро-2H-индол-2-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.87	399.5
421		2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-4-[1,3,3-триметил-6-азабицикло[3.2.1]окт-6-ил]-1,7-нафтиридин	1	433.6
422		<i>трет</i> -бутил 1-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]-пролинат	0.88	451.5

423		N-метил-N-(2-метилпропил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин	0.85	367.5
424		N-(3-фторфенил)-N-метил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин	0.87	405.4
425		4-(1,1-диоксидо-1-тиа-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.68	427.5
426		4-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.88	383.4
427		N-(2-фторфенил)-N-метил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин	0.96	405.4

428		1-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]-пролинамид	0.66	394.4
429		{1-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}метанол	0.75	395.5
430		4-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.85	395.5
431		N-(4-фторфенил)-N-метил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин	0.97	405.4
432		N-метил-1-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]-пролинамид	0.69	408.5

433		4-[4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.8	458.6
434		4-[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин	0.74	444.5
435		N-циклопропил-N-метил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин	0.85	351.4
436		N-(2,2-диметилпропил)-N-метил-2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-амин	1.02	381.5
437		{1-[2-(морфолин-4-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил]пиперидин-3-ил}метанол	0.79	395.5

Указанные в заголовке соединения, описанные в разделе "Примеры" тестировали в выбранных биологических анализах один или несколько раз.

Когда тестирование осуществляли более одного раза, данные сообщаются в виде либо средних значений, либо в виде медианных значений, где среднее значение, называемое также средним арифметическим значением, представляет собой сумму полученных значений, деленную на число тестирований, и медианное значение представляет собой срединное число группы значений при ранжировке в порядке возрастания или убывания. Если число значений в массиве данных нечетное, медиана является срединным значением. Если число значений в массиве данных четное, медиана является средним арифметическим двух срединных значений.

Примеры синтезировали один или несколько раз. Когда синтез проводили более чем один раз, данные из биологических анализов представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с использованием массивов данных, полученных при тестированиях одной или нескольких партий синтеза.

Экспрессия ATR/ATRIP в клетках HEK 293-6E.

Кодирующие кДНК белковые последовательности полноразмерной ATR человека (Q13535) с N-терминально слитым Flag-маркером, а также полноразмерной ATRIP (Q8WXE1) человека оптимизировали для экспрессии в эукариотических клетках и синтезировали с помощью GeneArt Technology от Life Technologies. Обе кДНК также кодировали att-сайт последовательности на 5'- и 3'-концах для субклонирования в следующие принимающие векторы с использованием Gateway Technology: pD-MamA (фирменное производное вектора pEAK от EdgeBioSystems, но с промотором CMV человека), который обеспечивает N-терминальное слияние GST-маркера с представляющим интерес интегрированным геном; pD-MamB (фирменное производное pTT5 от NRCC, Y. Durocher), который обеспечивает N-терминальное слияние STREP II - маркера с интегрированным геном. кДНК ATR и ATR-DN клонируют

вали в pD-MamA и ATRIP-FL в pD-MamB.

Последовательность кДНК кодон-оптимизированной ATR, включающей GST-маркер, описана в SEQ ID NO: 1 прилагаемого списка последовательностей, последовательность ее соответствующего белка описана в SEQ ID NO: 3.

Последовательность кДНК кодон-оптимизированной ATRIP, включающей STREP II-маркер, описана в SEQ ID NO: 2, последовательность ее соответствующего белка описана в SEQ ID NO: 4.

Коэкспрессия ATR и ATRIP с помощью временной трансфекции в HEK 293-6E клетках.

Для временной трансфекции HEK 293-6E суспензии клеток использовали биореактор Biostat Cultibag с 5 л культурального объема (начальный объем) в 20 л культуральном мешочке. Клетки культивировали в среде F17 (Gibco, Invitrogen, кат. # 05-0092DK) со следующими добавками: Pluronic F68 (10 мл/л 10% раствора, Gibco # 24040), Gluta-Max (20 мл 100×раствора/л), L-аланил-глутамин (200 мМ, Invitrogen #25030), G418 (конечная концентрация 25 мкг/мл, PAA #P02-012). Применяли следующие условия культивирования: температура 37°C, частота покачивания 18 цикл./мин, pH 7.0, pO₂ 55%. В день трансфекции культура клеток достигала плотности клеток 1.6×10⁶ клеток/мл и жизнеспособности 99%. Для приготовления раствора для трансфекции к 500 мл F17 среды (без добавок) последовательно добавляли 4 мг ATR кодирующей плазмиды, 1 мг ATRIP кодирующей плазмиды и 10 мг PEI (полиэтиленмин, линейный, Polysciences # 23966, в виде 1 мг/мл базового раствора), осторожно смешивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин. Этот раствор для трансфекции затем добавляли к 5 л культуры клеток в культуральном мешочке. Данную культуру клеток инкубировали в течение 5 ч и после этого добавляли 5 л F17 среды с упомянутыми добавками и частоту покачивания увеличивали до 19 цикл./мин. Через 48 ч после трансфекции клетки собирали с помощью центрифугирования (30 мин, 1000g, 15°C) и клеточные пеллеты хранили при -80°C.

Очистка.

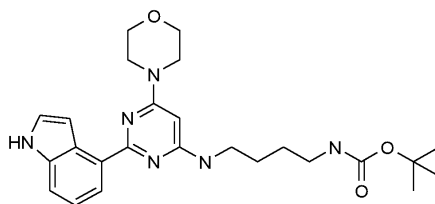
Очистку комплекса ATR (Flag-MapKer)/ATRIP (Strep-маркер) обеспечивали с помощью афинной хроматографии, используя анти-FLAG-смола (Sigma, # A220).

Клетки собирали с помощью центрифугирования (4000×g) и лизировали в буфере А (50 мМ трис-HCl, pH 7,5; 150 мМ NaCl, 5% глицерина, 1 мМ Na₃VO₄, 1 мМ NaF, 10 мМ β-глицерофосфат, 1% твина 20; 0,1% NP40; дополненном ЭДТК) в течение 1 ч при 4°C. Супернатант (20.000×g) затем связывали с Flag-агарозой и элюировали после нескольких стадий промывки, используя буфер В (50 мМ трис-HCl pH7.4; 150 мМ NaCl; 10% глицерина, 200 мкг/мл Flag-пептида от Sigma, #F3290). Элюированные фракции разделяли на аликвоты и подвергали шоковой заморозке, используя жидкий азот. Конечная концентрация ATR в конечном препарате, вычисленная денситометрически с использованием BSA в качестве стандарта в окрашенном кумасси геле, составляла 250 мкг/мл. Выход совместно очищенного ATRIP был значительно ниже соотношения 1:1, по сравнению с ATR, но был существенным для активности ATR.

Меченое вещество А.

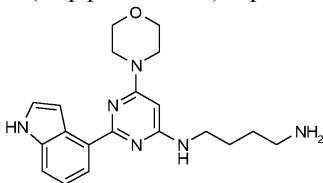
3',6'-бис-(Диметиламино)-N-(4-{[2-(1H-индол-4-ил)-6-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]амино}-бутил)-3-оксо-3Н-спиро[2-бензофуран-1,9'-ксантен]-5-карбоксамид.

Стадия а). трет-Бутил (4-{[2-(1H-индол-4-ил)-6-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]амино}бутил)-карбамат



Исходное вещество 4-[4-хлор-6-(морфолин-4-ил)пиримидин-2-ил]-1H-индол синтезировали в соответствии с литературой (WO 2008/125833). Раствор 4-[4-хлор-6-(морфолин-4-ил)пиримидин-2-ил]-1H-индола (980 мг, 3.11 ммоль), диизопропилэтиламина (805 мг, 1.09 мл, 6.23 ммоль) и N-BOC-1,4-диаминобутана (879 мг, 4.67 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (24.5 мл) перемешивали в течение ночи при 150°C. Смеси давали охладиться до температуры окружающей среды. Добавляли этилацетат (50 мл) и солевой раствор (50 мл), слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (3×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали в виде сырой смеси (чистота 40%, 2.37 г) и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

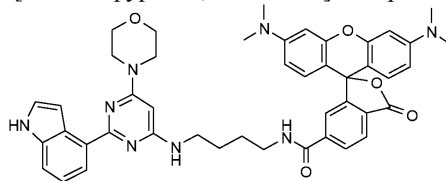
Стадия b). N-[2-(1H-Индол-4-ил)-6-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил] бутан-1,4-диамин



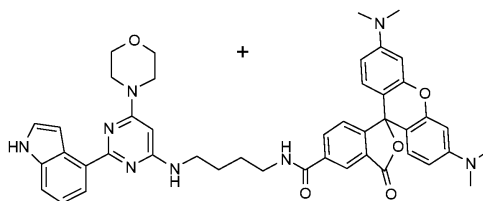
трет-Бутил (4-{[2-(1H-индол-4-ил)-6-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]амино}бутил)карбамат (2.37 г, 2.03 ммоль) растворяли в HCl/диоксане (4М, 20 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Добавляли этилацетат (50 мл) и воду (50 мл) и фазы разделяли. Путем добавления водного раствора NaOH (2 н., 50 мл) pH водного слоя доводили до основного и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 77% (770 мг) и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия c). 3',6'-бис-(Диметиламино)-N-(4-{[2-(1H-индол-4-ил)-6-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]амино}бутил)-3-оксо-3H-спиро[2-бензофуран-1,9'-ксантен]-6-карбоксами́д и

3',6'-бис-(диметиламино)-N-(4-{[2-(1H-индол-4-ил)-6-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]амино}бутил)-3-оксо-3H-спиро[2-бензофуран-1,9'-ксантен]-5-карбоксами́д



Изомер 1



Изомер 2

N-[2-(1H-Индол-4-ил)-6-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]бутан-1,4-диамин (70 мг, 0.14 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл). Последовательно добавляли DIPEA (74 мкл, 0.43 ммоль, 3 экв.) и смесь коммерчески доступного 5-карбокситетрамилпродамин N-сукцинимидилового сложного эфира и 6-карбокситетрамилпродамин N-сукцинимидилового сложного эфира (75 мг, 0.14 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Два указанных в заголовке соединения разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (H₂O(NH₄OH)/CH₃CN от 85:15 до 45:55).

Изомер 1 получали с выходом 22% (25 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. = 1.56 (4H), 2.92 (12H), 3.49 (4H), 3.69 (4H), 5.53 (1H), 6.48 (6H), 6.74 (1H), 7.06 (1H), 7.33 (2H), 7.43 (1H), 7.63 (1H), 8.03 (2H), 8.15 (1H), 8.71 (1H), 11.11 (1H).

Изомер 2 получали с выходом 34% (31 мг).

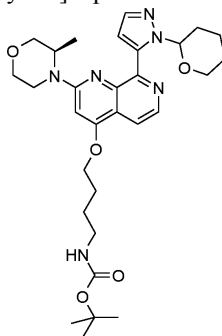
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. = 1.67 (4H), 2.93 (12H), 3.38 (4H), 3.52 (4H), 3.71 (4H), 5.58 (1H), 6.47 (6H), 6.80 (1H), 7.09 (1H), 7.28 (1H), 7.36 (2H), 7.44 (1H), 8.02 (1H), 8.22 (1H), 8.44 (1H), 8.83 (1H).

Изомер 2 использовали в качестве лиганда для анализа АТР связывания, который описан ниже.

Меченое вещество В.

3',6'-бис-(Диметиламино)-N-[4-(2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил)окси]бутил]-3-оксо-3H-спиро[2-бензофуран-1,9'-ксантен]-5-карбоксами́д.

Стадия а). трет-Бутил [4-({2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)бутил]карбамат

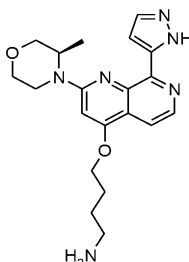


2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]-1,7-нафтиридин-4-ол (0.41 г, 1.0 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (12 мл). К смеси добавляли 4-(Восамино)бутилбромид (0.53 г, 2.1 ммоль, 2 экв.) и K_2CO_3 (0.72 г, 5.2 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Суспензию разбавляли EtOAc и фильтровали. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от Hex/EtOAc 9/1 до 100% EtOAc). Целевой продукт получали с выходом 87% (0.52 г).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. = 1.14-1.24 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.41-1.69 (m, 5H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 2.30-2.42 (m, 1H), 3.03 (q, 2H), 3.10-3.29 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.73 (d, 3H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.45-4.58 (m, 1H), 6.01-6.13 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.84-6.95 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.35 (d, 1H).

ЖХ-МС (метод А): m/z : $[M+H]^+ = 567$, $R_t = 1.31$ мин.

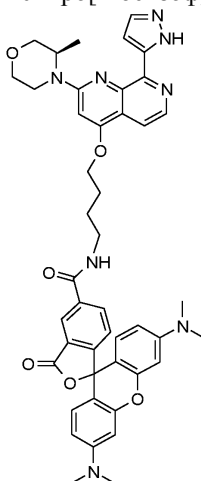
Стадия б). 4-({2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)бутан-1-амин



4-({2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1Н-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)бутан-1-амин (0.10 г, 0.18 ммоль, 1 экв.) растворяли в CH_2Cl_2 (1.1 мл) и добавляли ТФУ (0.27 мл, 3.5 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Смесь затем гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и суспензию фильтровали. Твердое вещество сушили при пониженном давлении и целевое соединение получали без дополнительной очистки с количественным выходом.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. = 1.27 (d, 3H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 3.49-3.61 (m, 1H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.56-4.65 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.50-7.65 (m, 4H), 7.71 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 13.31-13.41 (m, 1H).

Стадия с). 3',6'-бис-(Диметиламино)-N-[4-(2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)бутил]-3-оксо-3H-спиро[2-бензофуран-1,9'-ксантен]-5-карбоксамид



4-(2-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин-4-ил}окси)бутан-1-амин (18 мг, 0.047 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (1 мл). Последовательно добавляли DIPEA (25 мкл, 0.14 ммоль, 3 экв.) и смесь коммерчески доступных 5-карбокситетраметилпродамин N-сукцинимидилового сложного эфира и 6-карбокситетраметилпродамин N-сукцинимидилового сложного эфира (25 мг, 0.047 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ ($\text{H}_2\text{O}(\text{NH}_4\text{OH})/\text{CH}_3\text{CN}$ от 85:15 до 45:55) и целевое соединение получали с выходом 49% (18 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ м.д. = 1.26 (d, 3H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.94 (s, 12H), 3.46 (q, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.34 (t, 2H), 4.56-4.64 (m, 1H), 6.44-6.53 (m, 6H), 6.83 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.88 (t, 1H), 13.36 (br. s., 1H).

1. Анализ связывания ATR.

Для определения связывающей активности тестируемых соединений полноразмерный белок ATR человека экспрессировали и очищали вместе с ATRIP, как описано выше. Более того, флуоресцентно меченое соединение (либо меченое вещество А, либо В, как описано выше) использовали в качестве меченой молекулы. Детектирование событий связывания меченого вещества обеспечивали с помощью переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET). Использовалось антитело анти-GST-тербий (CisBio), которое связывается с GST-маркером по N-концу ATR-киназы. Возбуждение тербия 337 нм светом приводит к испусканию флуоресцентного света с длиной волны 545 нм. В случае образования тетрамерного комплекса анти-GST-Tb + GST-ATR + Strp2-ATRIP + меченое вещество) часть энергии будет переноситься от тербия к флуорофору, который сам будет испускать свет с длиной волны 570 нм. Замещение флуоресцентного меченого вещества тестируемым соединением приводит к снижению TR-FRET-сигнала.

Для анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора тестируемого соединения в ДМСО пипетировали в черный низкообъемный 384-луночный микротитрационный планшет (MTP, Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). Для приготовления ATR-рабочего раствора, ATR/ATRIP базовый раствор разбавляли в аналитическом буфере [50 mM HEPES (pH 7.0), 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 0.01% (мас./об.) игепала, 0.01% (мас./об.) BSA] до концентрации белка 4.2 нМ (концентрация может варьироваться от партии к партии препарата белка). Анти GST-Tb антитело разбавляли до 4.2 нМ. ATR-рабочий раствор инкубировали в течение 30 мин при 22°C перед распределением для предварительного образования комплекса анти-GST-Tb + GST-ATR + ATRIP. Затем 3 мкл ATR-рабочего раствора добавляли к тестируемому соединению и смесь инкубировали в течение 10 мин при 22°C, обеспечивая возможность предварительного связывания тестируемых соединений к ATR/ATRIP. Затем к ATR-рабочему раствору добавляли 2 мкл 100 нМ раствора либо меченого вещества А, либо В в аналитическом буфере. Полученную в результате смесь инкубировали в течение 30 мин при 22°C. Измерение TR-FRET сигнала выполняли в стандартном HTRF-совместимом MTP считывающем устройстве (например, BMG Pherastar) путем регистрации испускания флуоресценции на 545 и 570 нм после возбуждения на 337-350 нм. Рассчитывали соотношение между испусканием на 570 нм, деленным на испускание на 545 нм с получением луночного соотношения. Экспериментальные данные (луночные соотношения) нормализовали следующим образом: положительный контроль содержал ATR-рабочий раствор плюс раствор либо меченого вещества А, либо В (ингибирование = 0%), отрицательный контроль содержал все компоненты, за исключением GST-ATR/ATRIP (ингибирование = 100%). Обычно соединения тестировали на том же самом MTP в 11 различных концентрациях в диапазоне от 20 мкМ до 0.1 нМ (20, 5.9, 1.7, 0.51, 0.15 мкМ, 44, 13,

3.8, 1.1, 0.33 и 0.1 нМ). Серию разбавлений получали отдельно перед анализом, на уровне 100-кратно концентрированных растворов в ДМСО путем серийных 1:3.4 разбавлений с дублирующимися значениями для каждой концентрации. Значения IC_{50} рассчитывали с помощью 4-параметрической подгонки, используя стандартное программное обеспечение (GraphPad prism или эквивалент).

Таблица 7

ATR связывание

Пример №	ATR связывание (меченое вещество А) IC_{50} [М]	ATR связывание (меченое вещество В) IC_{50} [М]
1	3,68 E-8	2,39 E-8
2	9,52 E-8	3,83 E-8
3	5,69 E-8	3,87 E-8
4	6,17 E-8	4,35 E-8
5	6,43 E-8	3,41 E-8
6	6,86 E-8	
7	5,87 E-8	2,65 E-8
8	1,18 E-7	6,92 E-8
9	1,20 E-7	1,27 E-7
10	1,26 E-7	4,39 E-8
11	1,35 E-7	8,68 E-8
12	1,35 E-7	4,72 E-8
13	1,41 E-7	1,04 E-7
14	1,62 E-7	7,99 E-8
15	1,63 E-7	1,74 E-7
16	1,73 E-7	
17	1,85 E-7	1,17 E-7
18	2,28 E-7	7,51 E-8
19	2,93 E-7	1,81 E-7
20	8,16 E-7	3,20 E-7
21	1,90 E-7	
22	4,65 E-7	
23	4,43 E-7	
24	3,82 E-8	2,07 E-8
25	1,10 E-7	7,51 E-8
26	1,56 E-8	6,36 E-9
27	1,72 E-8	1,09 E-8
28	1,76 E-8	8,40 E-9
29	2,15 E-8	9,23 E-9
30	2,28 E-8	9,48 E-9

035039

31	8,66 E-8	4,51 E-8
32	8,47 E-8	3,67 E-8
33	1,98 E-8	1,03 E-8
34	3,57 E-7	5,36 E-7
35	1,22 E-7	7,55 E-8
36	1,50 E-6	
37	1,70 E-7	1,27 E-7
38	5,02 E-7	4,05 E-7
39	6,01 E-8	3,53 E-8
40	1,25 E-7	9,90 E-8
41	3,39 E-7	2,30 E-7
42	4,84 E-7	5,33 E-7
43	4,93 E-7	2,58 E-7
44	5,43 E-7	3,27 E-7
45	2,93 E-7	
46	2,62 E-7	
47	1,39 E-6	
48	1,61 E-7	
49	2,00 E-7	
50	4,10 E-7	5,14 E-7
51	3,80 E-8	2,33 E-8
52	1,01 E-7	7,89 E-8
53	1,92 E-7	6,35 E-8
54	2,88 E-7	1,29 E-7
55	1,62 E-7	
56	7,51 E-7	3,24 E-7
57	2,30 E-7	
58	4,13 E-7	6,15 E-7
59	7,30 E-7	1,25 E-6
60	2,41 E-8	1,57 E-8
61	7,09 E-7	5,03 E-7
62	9,97 E-7	7,07 E-7
63	8,07 E-8	3,07 E-8
64	2,74 E-8	
65	3,35 E-7	2,76 E-7
66	8,72 E-8	
67	1,00 E-6	1,27 E-6
68	5,89 E-7	4,72 E-7
69	5,34 E-9	
70	5,17 E-9	
71	5,65 E-9	
72	6,33 E-9	
73	6,71 E-9	
74	7,10 E-9	
75	6,97 E-9	

035039

76	8,91 E-9	
77	8,92 E-9	
78	1,10 E-8	
79	1,20 E-8	
80	1,21 E-8	
81	1,43 E-8	
82	4,90 E-9	
83	5,38 E-9	
84	6,60 E-9	
85	1,19 E-8	
86	1,09 E-8	
87	8,71 E-9	
88	1,53 E-8	
89	8,11 E-9	
90	1,06 E-8	
91	1,00 E-8	
92	1,37 E-8	
93	1,09 E-8	
94	1,37 E-8	
95	1,13 E-8	
96	1,27 E-8	
97	1,39 E-8	
98	1,31 E-8	
99	6,38 E-9	
100	1,65 E-8	
101	1,13 E-8	
102	1,23 E-8	
103	1,01 E-8	
104	1,41 E-8	
105	8,67 E-9	
106	1,31 E-8	
107	1,37 E-8	
108	1,15 E-8	
109	9,14 E-9	
110	1,35 E-8	
111	7,24 E-9	
112	4,74 E-9	
113	5,71 E-9	
114	7,35 E-9	
115	7,44 E-9	
116	9,51 E-9	
117	8,16 E-9	
118	1,01 E-8	
119	1,17 E-8	
120	1,31 E-8	

035039

121	1.74 E-8	
122	1.94 E-8	
123	2.13 E-8	
124	1.36 E-8	
125	1.72 E-8	
126	2.15 E-8	
127	2.55 E-8	
128	3.26 E-8	
129	3.53 E-8	
130	2.16 E-8	
131	2.31 E-8	
132	2.37 E-8	
133	2.70 E-8	
134	3.43 E-8	
135	3.29 E-8	
136	3.58 E-8	
137	2.60 E-8	
138	2.90 E-8	
139	4.17 E-8	
140	7.65 E-8	
141	3.86 E-7	
142	4.41 E-8	
143	2.77 E-8	
144	7.51 E-8	
145	1.82 E-8	
146	3.57 E-8	
147	4.54 E-8	
148	4.79 E-8	
149	4.84 E-8	
150	5.03 E-8	
151	5.12 E-8	2.32 E-8
152	5.18 E-8	
153	5.47 E-8	
154	5.50 E-8	
155	6.33 E-8	
156	8.01 E-8	
157	9.18 E-8	
158	1.35 E-8	
159	1.65 E-8	
160	3.72 E-8	
161	6.26 E-8	
162	1.00 E-7	
163	1.07 E-7	
164	1.61 E-7	
165	2.24 E-7	

166	3.65 E-7	
167	4.08 E-7	
168	5.30 E-7	
169	1.15 E-7	
170	1.68 E-7	
171	9.47 E-8	
172	8.28 E-8	
173	2.05 E-7	
174	2.13 E-7	
175	2.21 E-7	
176	2.23 E-7	
177	2.50 E-7	
178	3.77 E-7	
179	4.54 E-7	
180	4.87 E-7	
181	5.39 E-7	
182	6.32 E-7	
183	6.49 E-7	
184	7.63 E-7	
185	8.52 E-7	
186	6.74 E-8	
187	9.68 E-8	
188	2.51 E-7	
189	2.14 E-8	
190	9.50 E-9	
191	4.41 E-8	
192	1.15 E-7	
193	2.45 E-7	
194	3.76 E-8	
195	7.14 E-8	
196	7.26 E-8	
197	7.24 E-8	
198	2.93 E-7	
199	1.38 E-7	
200	8.69 E-8	
201	4.00 E-8	
202	7.83 E-8	
203	1.13 E-8	
204	6.76 E-9	
205	4.93 E-8	
206	4.04 E-7	
207	5.42 E-7	
208	1.16 E-6	
209	3.85 E-7	
210	2.31 E-7	

035039

211	5.47 E-7	
212	>2.00 E-5	
213	5.35 E-8	
214	1.76 E-7	
215	3.17 E-7	
216	8.44 E-8	
217	8.02 E-7	
218	1.18 E-8	
219	1.32 E-7	
220	3.24 E-8	
221	1.96 E-7	
222	5.02 E-8	
223	1.24 E-7	
224	5.21 E-8	
225	4.47 E-7	
226	1.14 E-6	
227	7.55 E-8	
228	3.01 E-8	
229	2.84 E-8	
230	3.17 E-8	
232	3.91 E-8	
233	4.20 E-8	
234	2.92 E-8	
235	2.13 E-8	
236	2.82 E-8	
237	1.82 E-8	
238	3.45 E-8	
239	2.03 E-8	
240	3.00 E-8	
241	4.06 E-9	
242	9.59 E-8	
243	3.65 E-8	
244	1.59 E-7	
245	3.20 E-8	
246	6.80 E-8	
247	2.16 E-8	
248	2.41 E-8	
249	1.37 E-8	
250	6.62 E-9	
251	2.75 E-8	
252	6.45 E-9	
253	3.37 E-8	
254	4.48 E-8	
255	4.27 E-8	
256	5.62 E-8	

257	5.88 E-8	
258	7.66 E-9	
259	1.71 E-8	
260	2.81 E-8	
261	2.92 E-8	
262	4.22 E-8	
263	1.93 E-8	
264	2.55 E-8	
265	7.46 E-8	
266	8.31 E-9	
267	1.01 E-6	
268	1.93 E-8	
269	1.27 E-8	
270	3.37 E-8	
271	4.16 E-8	
272	2.13 E-8	
273	1.40 E-8	
274	6.27 E-8	
275	3.04 E-7	
276	2.37 E-7	
277	7.82 E-8	
278	2.69 E-8	
279	2.93 E-7	
280	4.68 E-8	
281	1.36 E-8	
282	1.27 E-8	
283	3.37 E-8	
284	4.16 E-8	
285	5.09 E-7	
286	1.45 E-8	
287	6.75 E-7	4.61 E-7
288	3.45 E-7	
289	2.99 E-6	
290	1.19 E-6	
291	8.37 E-8	
292	1.08 E-7	
293	3.28 E-7	
294	3.72 E-8	
295	1.13 E-7	
296	7.68 E-8	
297	1.19 E-7	
298	5.92 E-8	
299	5.52 E-8	
300	1.81 E-7	
301	2.16 E-8	

035039

302	1.88 E-7	
303	8.61 E-8	
304	5.72 E-8	
305	1.33 E-7	
306	8.23 E-8	
307	1.89 E-7	
308	1.31 E-7	
309	1.46 E-7	
310	9.77 E-8	
311	3.76 E-7	
312	2.37 E-8	
313	2.90 E-8	
314	6.79 E-8	
316	5.32 E-8	
317	6.65 E-8	
318	3.06 E-8	
319	3.25 E-7	
320	4.68 E-8	
321	4.44 E-8	
322	8.09 E-8	
324	7.77 E-8	
325	3.44 E-8	
326	7.32 E-8	
327	1.77 E-8	
328	2.96 E-7	
329	1.69 E-7	
330	9.13 E-8	
331	3.76 E-7	
332	6.81 E-8	
333	2.53 E-8	
334	5.81 E-8	
335	6.62 E-8	
336	1.20 E-7	
337	2.84 E-8	
338	1.03 E-7	
339	8.96 E-8	
340	3.35 E-8	
341	2.64 E-8	
342	2.77 E-6	
343	1.98 E-8	
344	1.74 E-7	
345	5.56 E-8	
346	1.40 E-7	
347	2.41 E-7	
348	5.53 E-8	

349	1.19 E-7	
350	1.62 E-7	
351	1.54 E-7	
352	1.75 E-7	
353	2.42 E-7	
354	8.47 E-8	
355	4.84 E-7	
356	7.95 E-8	
357	5.35 E-8	
358	4.64 E-8	
359	8.55 E-8	
360	9.38 E-8	
361	5.22 E-8	
362	2.95 E-7	
363	1.91 E-7	
364	5.64 E-8	
365	1.03 E-7	
366	5.21 E-8	
367	2.15 E-7	
368	3.95 E-6	
369	1.15 E-7	
370	3.50 E-8	
371	1.22 E-7	
372	1.34 E-7	
373	3.81 E-8	
374	1.36 E-7	
375	8.94 E-7	
376	3.57 E-7	
377	2.99 E-6	
378	9.27 E-8	
379	6.98 E-8	
380	1.46 E-6	
381	1.21 E-7	
382	1.99 E-7	
383	2.39 E-7	
384	8.92 E-8	
385	8.51 E-8	
386	1.73 E-7	
387	2.18 E-7	
388	7.91 E-8	
389	2.66 E-8	
390	6.63 E-7	
391	1.76 E-7	
392	4.43 E-8	
393	4.15 E-8	

394	1.19 E-7	
395	1.49 E-7	
396	1.74 E-7	
397	9.55 E-8	
398	1.20 E-7	
399	6.18 E-7	
400	3.00 E-7	
401	8.75 E-8	
402	2.99 E-7	
403	1.94 E-7	
404	4.24 E-7	
405	4.19 E-7	
406	3.64 E-7	
407	3.09 E-7	
408	6.51 E-8	
409	1.39 E-7	
410	1.53 E-7	
412	1.62 E-7	
413	2.79 E-7	
414	9.08 E-8	
415	3.27 E-8	
416	2.51 E-7	
417	1.07 E-6	
418	9.41 E-8	
419	1.18 E-7	
420	6.02 E-7	
421	1.79 E-6	
422	2.24 E-6	
423	8.39 E-8	
424	2.41 E-7	
425	1.00 E-6	
426	1.59 E-7	
427	1.12 E-7	
428	6.98 E-8	
429	4.48 E-8	
430	6.13 E-8	
431	3.47 E-8	
432	2.04 E-6	
433	4.16 E-8	
434	3.18 E-8	
435	6.51 E-8	
436	2.40 E-8	
437	1.18 E-7	

2. Анализ активности ATR.

ATR киназа фосфорилирует биотинилированный пептид, полученный из Rad17 (последовательность: биотин-ПЭГ2-ASELPASQPQPFs-амид, произведенный Biosyntan GmbH, Berlin). В анализе измеряется количество фосфорилированного пептида с помощью флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET). Стрептавидин-XL665 (Cisbio, ссылочный # 610SAXLB), специфическое антитело анти-Rad117-фосфосерин 645 (доступное либо от Imgenex/Biomol, ссылочный # IMG-6386A, либо от Lifespan, ссылочный #LS-C43028) и антикриличий-IgG-европей (Perkin Elmer, ссылочный # AD0083) используют для специфического детектирования фосфорилированного биотинилированного пептида, но не нефосфорилированного пептида. Возбуждение европия 337 нм светом приводит к испусканию флуоресцентного света с длиной волны 620 нм. В случае образования тетрамерного детектируемого комплекса часть энергии будет переноситься флуорофору стрептавидин-XL665, который сам испускает свет с длиной волны 665 нм. Нефосфорилированный пептид не приводит к испусканию света с длиной волны 665 нм, поскольку не может быть образован FRET-компетентный детектируемый комплекс.

Для анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора тестируемого соединения в ДМСО пипетировали в черный низкообъемный 384-луночный микротитрационный планшет (MTP, Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). Для приготовления ATR-рабочего раствора, ATR/ATRIP базовый раствор (экспрессия и очистка: см. выше) разбавляли в аналитическом буфере [50 mM HEPES (pH 7.0), 10 mM MgCl₂, 1 mM дитиотреитол (DTT), 0.01% (мас./об.) игепала, 0.2% (мас./об.) бычьего гамма-глобулина (BGG)] до концентрации белка 10 нМ (концентрация может варьироваться от партии к партии препарата белка). Рабочий раствор субстрата получали путем разбавления биотинилированного Rad17 пептида до концентрации 0.5 мкМ вместе с АТФ до 20 мкМ в аналитическом буфере. Получали останавливающий/детектирующий рабочий раствор, содержащий 50 mM HEPES pH 7.0, 0.15% (мас./об.) бычьего

сывороточного альбумина (BSA), 150 мМ EDTA, 200 нМ стрептавидин-XL665, 2.5 нМ антифосфо Rad17-pS645 (IMG-6386A) и 1.5 нМ анти-кроличьего IgG-Eu. Количество антител зависело от используемой партии и было оптимизировано на основании изменения активности партии. Все растворы хранили при 20°C. Сначала 2.5 мкл ATR-рабочего раствора распределяли в лунки МТР, содержащие тестируемые соединения. После 10 мин предварительной инкубации для обеспечения возможности связывания соединений с ATR в лунки распределяли 2.5 мкл рабочего раствора субстрата. Через 180 мин в лунки распределяли 5 мкл останавливающего/детектирующего раствора. Полученную в результате смесь инкубировали в течение 60 мин при 20°C. Измерение TR-FRET сигнала выполняли в стандартных HTRF-совместимых МТР считывающих устройствах (например, BMG Pherastar или Perkin Elmer ViewLux) путем регистрации испускания флуоресценции на 620 и 665 нм после возбуждения на 337-350 нм. Рассчитывали соотношение между испусканием на 665 нм, деленным на испускание на 620 нм, с получением луночного соотношения. Экспериментальные данные (луночные соотношения) нормализовали следующим образом: положительный контроль содержал ATR-рабочий раствор + раствор субстрата (ингибирование = 0%), отрицательный контроль содержал те же самые реагенты, но ATR-рабочий раствор был заменен на аналитический буфер (ингибирование = 100%). Обычно соединения тестировали на том же самом МТР в 11 различных концентрациях в диапазоне от 20 мкМ до 0.1 нМ (20, 5.9, 1.7, 0.51, 0.15 мкМ, 44, 13, 3.8, 1.1, 0.33 и 0.1 нМ). Серию разбавлений получали отдельно перед анализом на уровне 100-кратно концентрированных растворов в ДМСО путем серийных 1:3.4 разбавлений с дублирующимися значениями для каждой концентрации. Значения IC_{50} рассчитывали с помощью 4-параметрической подгонки, используя стандартное программное обеспечение (GraphPad prism или эквивалент).

3. Анализ пролиферации.

Опухолевые клетки человека (табл. 8) изначально были получены из американской коллекции типовых культур (ATCC), немецкой коллекции микроорганизмов и культур клеток (DSMZ) или Erc GmbH, Berlin.

Адгезивно растущие клетки (HeLa, HeLa-MaTu-ADR, HT-144, Lovo, HT-29, NCI-H460, DU145, Caco2, B16F10) высевали при плотности 1500-4000 клеток/точка измерения, в зависимости от скорости роста линии клеток, в 96-луночный мультититровальный планшет в 200 мкл питательной среды (DMEM/HAMS F12, 2 мМ L-глутамин, 10% фетальная телячья сыворотка). Спустя 24 ч клетки одного планшета (нулевой планшет) окрашивали кристаллическим фиолетовым (см. ниже), тогда как среду других планшетов заменяли на свежую культурную среду (200 мкл), к которой в различных концентрациях добавляли тестируемые вещества (0 мкМ, а также в диапазоне 0.001-10 мкМ; конечная концентрация растворителя - диметилсульфоксида составляла 0.1 или 0.5%). Клетки инкубировали в течение 4 дней в присутствии тестируемых веществ. Пролиферацию клеток определяли путем окрашивания клеток кристаллическим фиолетовым: клетки фиксировали при комнатной температуре в течение 15 мин путем добавления 20 мкл/точка измерения раствора глутарового альдегида концентрацией 11%. После промывывания фиксированных клеток три раза водой планшеты сушили при комнатной температуре. Клетки окрашивали путем добавления 100 мкл/точка измерения раствора кристаллического фиолетового концентрацией 0.1% (рН доводили до значения 3 путем добавления уксусной кислоты). После промывывания клеток три раза водой планшеты сушили при комнатной температуре. Краситель растворяли путем добавления 100 мкл/точка измерения раствора уксусной кислоты концентрацией 10%. Абсорбцию определяли фотометрически на длине волны 595 нм. Процентное изменение роста клеток рассчитывали путем нормализации измеренных значений к значениям абсорбции нулевого планшета (=0%) и абсорбции необработанных (0 мкМ) клеток (=100%). Значения IC_{50} определяли с помощью четырехпараметрической подгонки.

Клетки, выращиваемые в суспензии, (GRANTA-519, Jeko-1) высевали при плотности 2000-4000 клеток/точка измерения, в зависимости от скорости роста линии клеток, в 96-луночный мультититровальный планшет с черными стенками и прозрачным дном в 100 мкл питательной среды (DMEM/HAMS F12, 2 мМ L-глутамин, 10% фетальная телячья сыворотка). Спустя 24 ч в одной пластине (нулевой планшет) определяли плотность клеток путем добавления 60 мкл/точка измерения раствора CTG (раствор Promega Cell Titer-Glo (каталожные номера G755B и G756B)), последующей инкубации в течение 2 мин, затем 10 мин встряхивания (в темноте) и измерения люминесценции (VICTOR V, Perkin Elmer).

Для тестируемых планшетов тестируемые вещества приготавливали в различных концентрациях (0 мкМ, а также в диапазоне 0.001-10 мкМ; конечная концентрация растворителя - диметилсульфоксида составляла 0.1 или 0.5%) в виде 3× концентрированных растворов в свежей питательной среде. Аликвоты, объемом по 50 мкл каждая, добавляли к суспензии клеток и клетки инкубировали в течение 4 дней в присутствии тестируемых веществ. Вслед за этим плотность клеток определяли, используя раствор CTG, как описано выше, и значения IC_{50} рассчитывали с помощью четырехпараметрической подгонки.

Вещества были исследованы в следующих линиях клеток, которые, в качестве примера, представляют собой установленные показания (табл. 8).

Таблица 8

Перечень линии клеток, исследованных в анализах пролиферации

Опухолевые показания	Линия клеток	Источник
Рак шейки матки	HeLa HeLa-MaTu-ADR (с множественной устойчивостью к лекарственным средствам)	DSMZ ACC-57 Epo GmbH
Рак ободочной кишки & колоректальный рак	Lovo HT29 Caco-2	DSMZ ACC-500 DSMZ ACC-299 DSMZ ACC-169
Лимфома, клетки мантийной ткани	GRANTA-519 Jeko-1	DSMZ ACC-342 DSMZ ACC-553
Злокачественная меланома	HT-144 B16F10	ATCC HTB-63 ATCC CRL-6475
Немелкоклеточный рак легкого	NCI-H460	ATCC HTB-177
Рак предстательной железы (гормоннезависимый)	DU145	DSMZ ACC-261

Результаты анализов пролиферации демонстрируют эффективность тестируемых соединений в исследованных опухолевых клетках человека. Эти данные указывают на возможное применение тестируемых соединений в исследованных типах опухолей.

Таблица 9. Ингибирование пролиферации клеток HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2 и B16F10 соединениями в соответствии с настоящим изобретением, определенное, как описано выше. Все значения IC_{50} (ингибирующая концентрация, обеспечивающая 50% от максимального действия) указаны в М, "н.т." означает, что соединения не тестировались в соответствующем анализе.

- ①: Номер примера.
- ②: Ингибирование пролиферации клеток HeLa.
- ③: Ингибирование пролиферации клеток HeLa-MaTu-ADR.
- ④: Ингибирование пролиферации клеток NCI-H460.
- ⑤: Ингибирование пролиферации клеток DU145.
- ⑥: Ингибирование пролиферации клеток Caco-2.
- ⑦: Ингибирование пролиферации клеток B16F1.

Таблица 9

Ингибирование пролиферации

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
3	2,77 E-6					
5		> 3,00 E-6	6,41 E-7	3,68 E-7	2,19 E-6	2,98 E-6
6	1,49 E-6					
7	1,33 E-6	2,31 E-6 > 1,00 E-5 8,97 E-6	1,02 E-6	1,59 E-6	5,95 E-6	2,98 E-6
8	2,26 E-6	> 3,00 E-6	9,09 E-7	2,05 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
9	1,01 E-6					
10	4,96 E-7	1,30 E-6	4,47 E-7	8,27 E-7	1,46 E-6	2,98 E-6
11	> 1,00 E-5 3,05 E-6 2,28 E-6					
14	1,99 E-6					
15	1,41 E-6	> 3,00 E-6	5,28 E-7	8,17 E-7	1,72 E-6	> 3,00 E-6
24		3,41 E-6	3,78 E-7	1,35 E-6	8,33 E-7	3,65 E-6
26	2,96 E-7	> 1,00 E-6	5,86 E-7	7,25 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
27	3,55 E-7					
28	3,16 E-7					
29	3,94 E-7	4,98 E-7	2,43 E-7	2,91 E-7	5,77 E-7	1,58 E-6
30	5,12 E-7	> 3,00 E-6	2,93 E-7	3,25 E-7	2,89 E-6	1,37 E-6
31	1,25 E-6	> 3,00 E-6	6,85 E-7	1,11 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
32	1,56 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6 1,95 E-6	1,84 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
33		> 3,00 E-6	2,69 E-7	1,01 E-6	6,53 E-7	1,08 E-6

035039

34	1,02 E-6	> 3,00 E-6	1,63 E-6	2,39 E-6	4,99 E-6	> 3,00 E-6
37	5,08 E-6					
39	1,05 E-6		4,00 E-7	8,37 E-7		
40	2,72 E-6	2,26 E-6	6,72 E-7	1,15 E-6	1,97 E-6	2,82 E-6 > 3,00 E-6
43	3,88 E-6					
44	1,01 E-6	> 1,00 E-5	2,01 E-6	4,45 E-6	7,69 E-6	> 1,00 E-5
50	> 1,00 E-5 > 1,00 E-5					
51	1,23 E-6	1,80 E-6	3,91 E-7	8,95 E-7	2,93 E-6	> 3,00 E-6
53	1,41 E-6					
57		6,98 E-6 > 3,00 E-6	3,74 E-7	1,56 E-6	5,51 E-7 > 3,00 E-6	6,32 E-6 > 3,00 E-6
60	9,98 E-7	2,17 E-6	6,91 E-7	7,30 E-7	1,98 E-6	> 3,00 E-6
62	1,64 E-7	> 3,00 E-6 1,13 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 2,29 E-7	< 3,00 E-8 > 3,00 E-6	1,31 E-7 2,18 E-5 > 3,00 E-6
63		1,53 E-6	3,08 E-7	9,15 E-7	1,54 E-6	2,19 E-6
64		1,17 E-6	9,23 E-8	5,06 E-7	8,44 E-7	8,76 E-7
66		8,90 E-6 > 3,00 E-6	1,27 E-7	7,26 E-7 > 3,00 E-6	3,35 E-6	2,98 E-6
69	1,91 E-7					
70	2,01 E-7					
71	1,67 E-7					
72	2,00 E-7					
73	1,81 E-7	1,79 E-6	5,90 E-8	7,48 E-7	6,31 E-7	6,04 E-7
74	2,03 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
75	2,71 E-7					
76	9,68 E-7					
77	2,54 E-7					
78	6,55 E-7					
79	3,03 E-7	2,30 E-6	9,37 E-8	6,56 E-7	8,68 E-7	1,06 E-6
80	1,87 E-7					
81	2,45 E-7					
82	5,29 E-7					
83	3,31 E-7					
84	1,30 E-7					

85	4,38 E-7					
87	5,43 E-7					
88	1,57 E-7	2,91 E-7	8,17 E-8	1,04 E-7	2,86 E-7	4,98 E-7
89	1,42 E-7					
90	9,20 E-8					
91	1,08 E-7					
92	1,17 E-7					
93	1,79 E-7					
94	2,68 E-7					
95	2,11 E-7					
96	1,69 E-7					
97	2,52 E-7					
98	4,40 E-7					
99	4,00 E-7					
100	9,50 E-7					
101	3,41 E-7					
102	6,04 E-7					
103	3,74 E-7					
104	4,99 E-7					
105	1,00 E-6					
106	4,34 E-7					
107	3,06 E-7					
108	4,56 E-7					
109	2,98 E-7					
110	2,06 E-7					
111	1,56 E-7	2,26 E-7	6,50 E-8	1,10 E-7	2,37 E-7	7,11 E-7
112	9,95 E-8					
113	1,22 E-7					
114	1,77 E-7					
115	1,99 E-7					
116	2,84 E-7					
117	2,25 E-7					
118	1,71 E-7					
119	4,25 E-7					
120	3,54 E-7					
121	3,52 E-7					
122	7,06 E-7					
123	4,31 E-7					
124	1,56 E-7					
125	7,05 E-7	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6	5.61 E-7 5.41 E-7	7.12 E-7 7.64 E-7	> 3.00 E-6 2.63 E-6	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6
126	1,70 E-7	5,95 E-7	8,84 E-8	9,40 E-8	3,40 E-7	9,06 E-7

127	5,78 E-7					
128	7,70 E-7					
129	6,86 E-7					
130	3,74 E-7					
131	3,49 E-7					
132	5,07 E-7					
133	1,07 E-6					
134	1,53 E-6					
135	1,82 E-6					
136	5,75 E-7					
137	3,83 E-7	7,91 E-7	1,53 E-7	1,46 E-7	5,49 E-7	7,79 E-7
138	6,19 E-7					
139	1,37 E-6					
142	1,59 E-6					
143	5,43 E-7					
144	> 3,00 E-6					
145	2,48 E-7	5,22 E-7	9,06 E-8	3,05 E-8	4,92 E-7	1,09 E-6
146	1,11 E-6					
147	9,53 E-7					
148	8,05 E-7					
151	9,21 E-7	2,15 E-6	6,73 E-7	1,90 E-6	2,05 E-6	2,13 E-6
152	6,71 E-7					
153	7,59 E-7					
155	9,59 E-7					
156						
157	8,72 E-7	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6
158	3,28 E-7					
159	6,16 E-8					
160	4,51 E-7					
161	5,88 E-7					
162	1,22 E-6					
169	7,31 E-7	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6	2.62 E-6 5.62 E-7	2.82 E-6 5.91 E-7	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6
170	2,41 E-6					
172	2,10 E-6					
173	> 3,00 E-6					
176	2,52 E-6					
177	> 3,00 E-6					
178	> 3,00 E-6					
179	> 3,00 E-6					
185	> 3,00 E-6					

186	7,89 E-7					
189	1,01 E-6					
190	3,34 E-7					
191	2,12 E-6					
194	8,92 E-7					
195	3,01 E-6					
196	1,02 E-6	> 3,00 E-6	2,91 E-7	1,44 E-7	8,69 E-7	1,47 E-6
197	1,01 E-6	> 3,00 E-6	5,16 E-7	1,29 E-7	> 3,00 E-6	2,96 E-6
198	> 3,00 E-6					
199	8,57 E-7	9,65 E-7	3,20 E-7	2,44 E-7	7,08 E-7	> 1,00 E-6
200	1,96 E-6					
201	> 3,00 E-6					
202	1,53 E-6					
203	9,98 E-7					
204	5,68 E-7					
205	6,72 E-7	1,49 E-6	2,19 E-7	6,52 E-7	1,24 E-6	1,70 E-6
213	> 3.00 E-6					
214	> 3.00 E-6					
215	> 3.00 E-6					
216	1.01 E-6	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6	1.11 E-6 1.02 E-6	1.66 E-6 1.33 E-6	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6	> 3.00 E-6 > 3.00 E-6
218	3,00 E-7					
219	2,98 E-6					
220	6,04 E-7	9,93 E-7	3,03 E-7	3,34 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
221	> 3,00 E-6					
222	9,75 E-7					
227	1,94 E-6					
228	2,25 E-7	5,94 E-7	2,33 E-7	3,13 E-7	6,37 E-7	2,60 E-6
229	4,47 E-7					
230	3,80 E-7					
232	3,41 E-7					
233	1,80 E-7					
234	1,21 E-6					
235	9,50 E-7					
236	7,92 E-7					
237	5,28 E-7					
238	1,18 E-6					
239	1,13 E-6					
241	1,71 E-7					
242	8,11 E-7					
243	3,60 E-7					
245	3,43 E-7					

246	2,84 E-6					
247	2,28 E-7					
248	4,51 E-7					
249	4,09 E-7					
250	1,16 E-7					
251	8,00 E-7					
252	2,22 E-7					
253	5,58 E-7					
254	3,12 E-7					
255	4,58 E-7					
258	2,63 E-7					
259	4,97 E-7					
260	4,85 E-7					
261	4,20 E-7					
262	4,71 E-7					
263	3,32 E-7					
264	1,98 E-7					
266	1,54 E-7					
267	2,97 E-6					
268	4,15 E-7					
269	4,05 E-7					
270	5,65 E-7					
271	1,33 E-6					
272	6,48 E-7					
273	9,99 E-7					
274	6,10 E-7					
277	4,01 E-7					
278	1,68 E-7					
280	4,17 E-7					
281	2,59 E-7					
282	1,18 E-6					
283	1,46 E-7					
284	8,52 E-7					
286	2,93 E-7	8,82 E-7	7,56 E-8	4,86 E-8	5,29 E-7	5,86 E-7
291	1,52 E-6					
292	2,64 E-6					
294	2,45 E-6					
296	2,74 E-6					
298	2,44 E-6					
299	> 3,00 E-6					
301	2,82 E-6					

303	> 3,00 E-6					
304	> 3,00 E-6					
306	> 3,00 E-6					
310	> 3,00 E-6					
312	> 3,00 E-6					
313	2,54 E-6					
314	> 3,00 E-6					
316	> 3,00 E-6					
317	2,98 E-6					
318	2,00 E-6					
320	> 3,00 E-6					
321	> 3,00 E-6					
322	> 3,00 E-6					
323	2,22 E-6					
324	2,42 E-6					
325	9,99 E-7					
326	2,92 E-6					
327	1,89 E-6					
330	> 3,00 E-6					
332	> 3,00 E-6					
333	> 3,00 E-6					
334	> 3,00 E-6					
335	2,96 E-6					
337	1,71 E-6					
339	> 3,00 E-6					
340	2,95 E-6					
341	1,59 E-6					
343	1,71 E-6					
345	> 3,00 E-6					
348	6,13 E-7	9,40 E-7	3,99 E-7	5,18 E-7	8,22 E-7	2,22 E-6
349	> 3,00 E-6					
350	> 3,00 E-6					
351	3,00 E-6					

4. Фосфо-H2AX анализ.

Фосфо-Ser139 гистон H2AX (также известный под названием γ H2AX, UniProtKB/Swiss-Prot P16104) представляет собой клеточный ранний маркер для ответа на повреждение ДНК. В частности, H2AX становится фосфорилированным посредством ATR при ДНК-репликативном стрессе. HT-29 клетки коло-ректальной аденокарциномы человека, изначально полученные из DSMZ, высевали при плотности 12000 клеток/точка измерения в 96-луночный мультититровальный планшет с черными стенками и прозрачным дном в 100 мкл питательной среды (DMEM/HAMS F12, 2 mM L-глутамин, 10% фетальной телячьей сыворотки). Спустя 24 ч в различных концентрациях добавляли тестируемые вещества (0 мкМ, а также в диапазоне 0.001-10 мкМ в четырех повторах; конечная концентрация растворителя - диметилсульфоксида составляла 0.1%) с последующим добавлением раствора гидроксимочевины до достижения конечной концентрации 2.5 mM и конечного анализируемого объема 200 мкл. Один контрольный планшет оставляли необработанным и далее обрабатывали параллельно. Клетки инкубировали в течение 30 мин при 37°C. Вслед за этим питательную среду осторожно упаривали и клетки фиксировали 50 мкл/лунку ледяного метанола в течение 15 мин. Клетки один раз промывали 100 мкл/лунку PBS с последующей инкубацией с 50 мкл/лунку блокирующего буфера (LiQor, 927-40000) в течение 1 ч при комнатной температуре. Вслед за этим клетки инкубировали с 50 мкл/лунку анти-фосфо-H2AX (Ser 139) антителом (Merck Millipore, клон JBW301, 05-636), разбавленным 1:500 в блокирующем буфере, в течение 1 ч при комнатной температуре (или в течение ночи при 4°C). Клетки промывали три раза 100 мкл/лунку PBS с последующей инкубацией с 50 мкл/лунку 1:500 разбавленного раствора Alexa Fluor 488, конъюгированного ослиного антимышиного IgG антитела (Life Technologies, A-21202) в TBST в течение 1 ч при комнатной температуре и при защите от света. Затем клетки три раза промывали 100 мкл/лунку PBS, лунки заполняли 100 мкл PBS и флуоресценцию определяли с использованием лазерного сканирующего цитометра Acumen (TTP Labtech). Процентное изменение индуцированного гидроксимочевинной содержания фосфо-H2AX рассчитывали путем нормализации измеренных значений к значениям флуоресценции необработанных контрольных лунок (=0%) и флуоресценции контрольных лунок с гидроксимочевинной без тестируемых соединений (0 мкМ, =100%). Значения IC₅₀ определяли с помощью четырехпараметрической подгонки.

5. Анализ проницаемости на клетках Caco2.

Клетки Caco-2 (приобретены у DSMZ, Braunschweig, Germany) высевали при плотности 4.5×10^4 клеток на лунку на 24-луночные вставные планшеты, размер пор 0.4 мкм, и выращивали в течение 15 дней в DMEM среде, дополненной % фетальной бычьей сывороткой, 1% GlutaMAX (100×, GIBCO), 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина (GIBCO) и 1% заменимых аминокислот (100×). Клетки выдерживали при 37°C во влажной 5% CO₂ атмосфере. Среду заменяли каждые 2-3 дня. Перед проведением анализа проницаемости, культуральную среду заменяли на FCS-свободный перес-карбонатный транспортный буфер (pH 7.2) Для оценки целостности монослоя, измеряли трансэпителиальное электрическое сопротивление (TEER). Тестируемые соединения предварительно растворяли в ДМСО и добавляли либо к апикальной, либо к базолатеральной ячейке в конечной концентрации 2 мкМ. До и после 2 ч инкубирования при 37°C образцы отбирали из обеих ячеек. Анализ на содержание соединения выполняли после осаждения метанолом с помощью ЖХ/МС/МС анализов. Проницаемость (Papp) рассчитывали в направлениях от апикального к базолатеральному (A→B) и от базолатерального к апикальному (B→A). Кажущуюся проницаемость рассчитывали, используя следующее уравнение:

$$P_{app} = (Vt/Po)(1/S)(P2/t),$$

где Vt означает объем среды в приемной камере;

Po означает измеренную площадь пика тестируемого лекарственного средства в донорной камере в момент времени t=0;

S означает площадь поверхности монослоя;

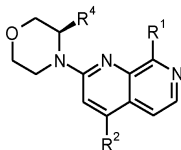
P2 означает измеренную площадь пика тестируемого лекарственного средства в акцепторной камере после 2 ч инкубирования;

t означает время инкубирования.

Соотношение базолатерального (B) эффлюкса к апикальному (A) рассчитывали путем деления Papp B-A на Papp A-B. Кроме того, рассчитывали извлечение соединения. В качестве контроля анализа параллельно анализировали эталонные соединения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение промежуточного соединения для получения соединения общей формулы (Ib)



(Ib)



в которой R¹ представляет собой , где * указывает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R² представляет собой водород, галоген, -NR⁷R⁸, CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₄-алкокси, 3-10-членный гетероциклоалкокси, C₂-C₄-алкенил, C₃-C₆-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкенил, фенил, гетероарил, -(CO)NR⁷R⁸, -(SO₂)R⁹, -(SO)R⁹, -SR⁹, -N=(SO)R⁹R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰, -(PO)(R¹⁰)₂,

где каждый C₁-C₆-алкил, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, галогеном, OH, amino, -NR⁷R⁸, C₁-C₄-алкилом, необязательно замещенным гидроксилом или фенилом, C₁-C₂-галогеналкилом, C₁-C₃-алкокси, C₃-C₆-циклоалкилом, 3-6-членным гетероциклоалкилом, фенилом, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸, -NR⁷(CO)R¹⁰, -NR⁸(CO)OR⁷, -(SO₂)R⁹, -SR⁹, -NR⁷(SO₂)R⁹, -((SO)=NR¹¹)R¹⁰, -(PO)(OR⁷)₂, -(PO)(OR⁷)R¹⁰ или гетероарильной группой;

каждый 4-10-членный гетероциклоалкенил необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, метилом;

R⁴ представляет собой водород или метил;

R⁷, R⁸ представляют собой, независимо друг от друга, водород, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или фенил, где фенил необязательно замещен, один или несколько раз, галогеном;

R⁹ представляет собой C₁-C₄-алкил или фенил, где каждый C₁-C₄-алкил или фенил необязательно замещен, один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R¹³;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₄-алкил или

R⁹ и R¹⁰ вместе, в случае группы -N=(SO)R⁹R¹⁰, представляют собой 5-8-членную гетероциклоалкильную группу;

R¹¹ представляет собой водород, C₁-C₄-алкил, -(CO)OR⁷, -(CO)NR⁷R⁸ или CN;

R^{13} представляет собой галоген, OH или C_1 - C_6 -алкокси,

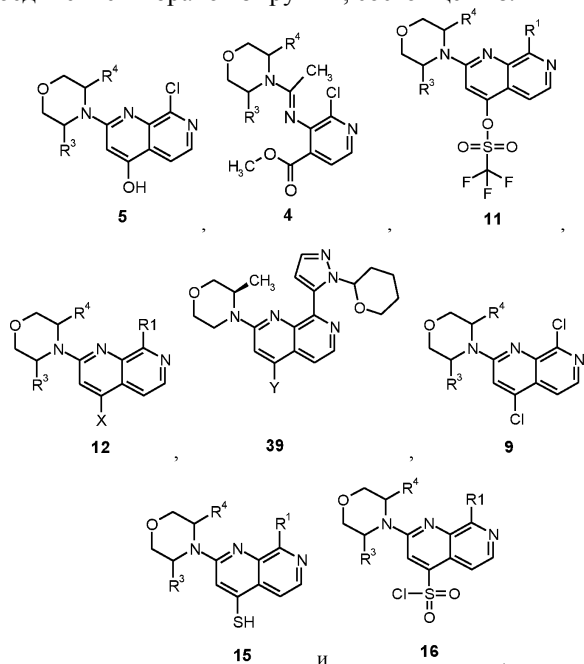
где термин "3-10-членный гетероциклоалкокси" означает 3-10-членную гетероцикло(C_1 - C_4)алкокси группу, где гетероциклоалкильная группа представляет собой насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода, и одну или несколько содержащих гетероатом групп, выбранных из $C(=O)$, O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NR^a , где R^a представляет собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную или C_1 - C_6 -галогеналкильную группу;

термин "3-10-членный гетероциклоалкил" означает 3-10-членную гетероциклоалкильную группу, которая представляет собой насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода, и одну или несколько содержащих гетероатом групп, выбранных из $C(=O)$, O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NR^a , где R^a представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 -алкильную или C_1 - C_6 -галогеналкильную группу;

термин "4-10-членный гетероциклоалкенил" означает 4-10-членную гетероциклоалкенильную группу, которая представляет собой ненасыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода, и одну или несколько содержащих гетероатом групп, выбранных из $C(=O)$, O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NR^a , где R^a представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 -алкильную или C_1 - C_6 -галогеналкильную группу;

термин "гетероарил" означает 5-10-членную гетероарильную группу, которая представляет собой одновалентную, моноциклическую, бициклическую или трициклическую ароматическую кольцевую систему, которая содержит 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов и которая содержит по меньшей мере один гетероатом, которые могут быть одинаковыми или различными, где указанный гетероатом означает кислород, азот или серу;

где промежуточное соединение выбрано из группы, состоящей из:



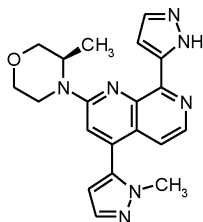
в которой R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (Ib);

R^3 представляет собой водород;

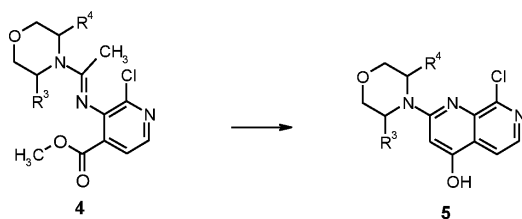
X представляет собой хлор, бром или йод;

Y представляет собой OH, $-O-SO_2-CF_3$, Cl, Br, I, SH или $-SO_2Cl$.

2. Применение по п.1, где соединение общей формулы (Ib) представляет собой соединение следующей формулы:



3. Способ получения промежуточного соединения общей формулы 5



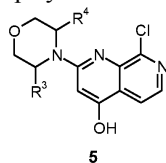
отличающийся тем, что соединение общей формулы 4, в которой R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой водород или метил, подвергают реакции в органическом растворителе при температуре между -20°C и температурой кипения растворителя, предпочтительно между -5 и 30°C , с использованием сильного основания, с получением соединения общей формулы 5.

4. Способ по п.3, в котором сильным основанием является бис-(триметилсилил)амид лития (LiHMDS), бис-(триметилсилил)амид калия (KHMDS), бис-(триметилсилил)амид натрия (NaHMDS) или диизопропиламид лития (LDA).

5. Способ по п.3 или 4, в котором органический растворитель представляет собой апротонный органический растворитель.

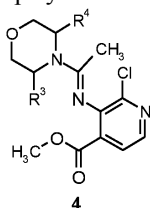
6. Способ по п.5, в котором органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран или N,N -диметилформамид.

7. Промежуточное соединение общей формулы 5



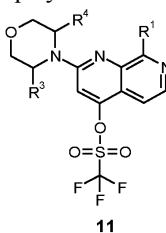
в которой R^3 представляет собой водород;
 R^4 представляет собой водород или метил.

8. Промежуточное соединение общей формулы 4



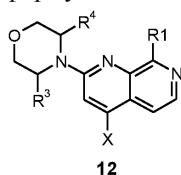
в которой R^3 представляет собой водород;
 R^4 представляет собой водород или метил.

9. Промежуточное соединение общей формулы 11



в которой R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено в п.1 для промежуточного соединения общей формулы 11.

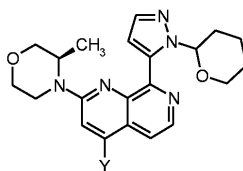
10. Промежуточное соединение общей формулы 12



в которой R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено в п.1 для промежуточного соединения общей формулы 12; и

X означает хлор, бром или йод.

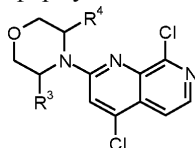
11. Промежуточное соединение общей формулы 39



39

в которой Y представляет собой OH, -O-SO₂-CF₃, Cl, Br, I, SH или -SO₂Cl.

12. Промежуточное соединение общей формулы 9

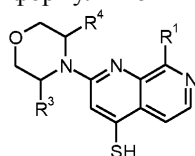


9

в которой R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой водород или метил.

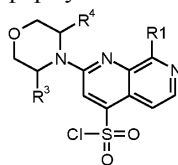
13. Промежуточное соединение общей формулы 15



15

в которой R¹, R³ и R⁴ являются такими, как определено в п.1 для промежуточного соединения общей формулы 15.

14. Промежуточное соединение общей формулы 16



16

в которой R¹, R³ и R⁴ являются такими, как определено в п.1 для промежуточного соединения общей формулы 16.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2