

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092110 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.02.15

(51) Int. Cl. A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.03.07

(54) АМИНОКИСЛОТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/639,988; 62/690,933

(32) 2018.03.07; 2018.06.27

(33) US

(86) PCT/US2019/021243

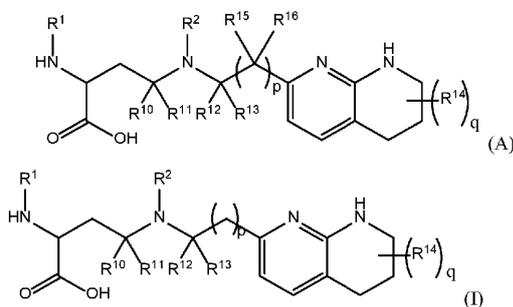
(87) WO 2019/173653 2019.09.12

(71) Заявитель:
ПЛАЙЭНТ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Ча Якоб, Дун Чэнго, Хом Тимоти,
Цзян Лань, Лефтерис Катерина,
Ли Хой, Морганс, м.л., Дэвид Дж.,
Муньос Мануэль, Рейлли Морин,
Чжэн Яцзюнь (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к соединениям формулы (A) и формулы (I)



или к их солям, где R¹, R², R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, q и p являются такими, как описано в данном документе. Соединения формулы (A), формулы (I) и их фармацевтические композиции являются ингибиторами интегринa αvβ6, которые пригодны для лечения фиброза, такого как идиопатический фиброз легких (IPF) и неспецифическая интерстициальная пневмония (NSIP).

A1

202092110

202092110

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564710EA/018

АМИНОКИСЛОТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В данной заявке заявлен приоритет по предварительным заявкам на патент США 62/639988, поданной 7 марта 2018 года, и 62/690933, поданной 27 июня 2018 года. Полное содержание указанных заявок включено в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фиброз, патогенный признак многих заболеваний, вызван дисфункцией естественной способности организма восстанавливать поврежденные ткани. При отсутствии лечения фиброз может приводить к рубцеванию жизненных органов, вызывая необратимое повреждение и возможную недостаточность органа.

Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD) могут прогрессировать от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (NASH), а затем фиброза. Если фиброз печени на начальных стадиях является обратимым, то прогрессирующий фиброз печени может приводить к циррозу.

Фиброз почек, характеризующийся гломерулосклерозом и тубулоинтерстициальным фиброзом, является конечным распространенным проявлением широкого ряда хронических болезней почек (СКД). Независимо от исходных причин, прогрессирующая СКД часто приводит к обширному рубцеванию ткани, которое обуславливает разрушение почечной паренхимы и конечную стадию почечной недостаточности, тяжелейшего патологического состояния, при котором необходим диализ или пересадка почки.

Склеродермия охватывает спектр сложных и разнообразных патологических состояний, главным образом, характеризующихся фиброзом, сосудистыми изменениями и аутоиммунными реакциями. Склеродермический спектр расстройств имеет общую особенность с фиброзом, приводя к уплотнению или утолщению кожи. У некоторых пациентов такое уплотнение происходит только в локальных очагах, а у других оно может распространяться на другие главные органы.

После инфаркта миокарда структурное ремоделирование сердца связано с воспалительной реакцией, что приводит к образованию рубца в очаге инфаркта. Такое образование рубца является результатом депонирования фиброзной ткани, что может приводить к снижению сердечной функции и нарушению электрической активности в сердце.

Болезнь Крона представляет собой хроническое заболевание неясной этиологии, склонное к прогрессированию даже в условиях медицинского или хирургического лечения. Кишечный фиброз является одним из наиболее распространенных осложнений болезни Крона, приводящий к стенозированию в тонком кишечнике и толстой кишке.

Идиопатический фиброз легких (IPF) представляет собой хроническое, прогрессирующее фиброзирующее заболевание неясной этиологии, возникающее у

взрослых и локализованное в легких. При IPF легочная ткань становится утолщенной, жесткой и покрытой рубцами. При прогрессировании легочного фиброза легким становится все труднее переносить кислород в кровоток, и органы не получают кислород, необходимый для нормальной работы. В настоящее время от IPF страдает приблизительно 200000 человек в США, и на его долю приходится 40000 смертей в год. Пациенты с диагнозом IPF испытывают усиливающуюся дыхательную недостаточность и, в конечном итоге, полную остановку дыхания.

Первичный билиарный холангит (PBC), также известный как первичный билиарный цирроз, представляет собой хроническую болезнь печени, которая вызывает повреждение и фиброз печени. Он возникает в результате медленного, прогрессирующего разрушения мелких желчных протоков печени, в результате чего желчь и другие токсины скапливаются в печени, и такое состояние называется холестаз. Со временем это приводит к рубцеванию и фиброзу в печени и желчных путях.

Неспецифическая интерстициальная пневмония (NSIP) представляет собой редкое расстройство, поражающее ткань, которая окружает и разделяет мельчайшие альвеолярные мешочки в легких. Альвеолярные мешочки, называемые альвеолами, представляют собой место, где происходит обмен кислорода и диоксида углерода между легкими и кровотоком. Интерстициальная пневмония представляет собой заболевание, при котором сетчатые стенки альвеол становятся воспаленными. Плевра (тонкое покрытие, защищающее и амортизирующее легкие и отдельные доли легких) также может стать воспаленной. Существует две основные формы NSIP - клеточная и фиброзирующая. Клеточная форма определяется, главным образом, воспалением клеток интерстициальной ткани. Фиброзирующая форма определяется утолщением и рубцеванием легочной ткани. Такое рубцевание известно как фиброз и является необратимым. Если легочная ткань утолщается или становится покрытой рубцами, она не может эффективно выполнять свою функцию. Дыхание становится менее эффективным, и кровь имеет сниженное содержание кислорода (Kim et al., Proc. Am. Thorac. Soc. (2006) 3:285-292; Lynch, D., Radiology (2001) 221:583-584; Kinder et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2007) 176:691-697)

Доступные схемы лечения являются недостаточными, и в настоящее время на рынке отсутствуют варианты, которые достоверно влияют на длительное выживание или симптоматику пациента. Сохраняется потребность в лечении фиброзирующих заболеваний.

Интегрин $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ экспрессируется в эпителиальных клетках и связывается с ассоциированным с латентностью пептидом трансформирующего фактора роста- β1 (TGF β1), и опосредует активацию TGF β1 . Уровень его экспрессии существенно увеличивается после повреждения легких и холянгиоцитов, и играет важнейшую *in vivo* роль при фиброзе ткани. Повышенные уровни также связаны с увеличенной смертностью среди пациентов с IPF и NSIP.

Первичный склерозирующий холангит (PSC) включает воспаление желчных путей и фиброз, который уничтожает желчные протоки. Результирующее затруднение потока

желчи в кишечник может приводить к циррозу печени и дальнейшим осложнениям, таким как печеночная недостаточность и рак печени. У пациентов с PSC повышена экспрессия $\alpha\upsilon\beta\delta$ в печени и желчных путях.

В данном изобретении предложены ингибиторы интегрина $\alpha\upsilon\beta\delta$, которые могут быть применимы для лечения фиброза.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описаны аминокислотные соединения, которые являются ингибиторами интегрина $\alpha\upsilon\beta\delta$, композиции, содержащие указанные соединения, и способы лечения заболеваний, опосредованных интегрином $\alpha\upsilon\beta\delta$, таких как фиброзное заболевание.

В одном аспекте предложено соединение формулы (A) или любой его вариант, или его соль (например, фармацевтически приемлемая соль), как подробно описано в данном документе.

Дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (A) или любой его вариант, подробно описанный в данном документе, или его соль (например, фармацевтически приемлемую соль) и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В другом аспекте предложен способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума (такого как человек), нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (A) или любого его варианта, подробно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких (такой как IPF), фиброз печени, фиброз кожи, склеродермию, фиброз сердца, фиброз почек, фиброз желудочно-кишечного тракта, первичный склерозирующий холангит или билиарный фиброз (такой как PBC).

В другом аспекте предложен способ задержки возникновения и/или развития фиброзного заболевания у индивидуума (такого как человек), имеющего риск развития фиброзного заболевания, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (A) или любого его варианта, подробно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких (такой как IPF), фиброз печени, фиброз кожи, склеродермию, фиброз сердца, фиброз почек, фиброз желудочно-кишечного тракта, первичный склерозирующий холангит или PBC. В некоторых вариантах реализации индивидуум, имеющий риск развития фиброзного заболевания, страдает или предположительно страдает от NAFLD, NASH, CKD, склеродермии, болезни Крона, NSIP, PSC, PBC, или является индивидуумом, который перенес или предположительно перенес инфаркт миокарда.

Также предложено соединение формулы (A) или любой его вариант, подробно описанный в данном документе, или его фармацевтическая композиция для лечения фиброзного заболевания.

Также предложено применение соединения формулы (A) или любого его варианта, подробно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей любой из указанных выше вариантов, в производстве лекарственного средства для лечения фиброзного заболевания.

Дополнительно предложен набор, содержащий соединение формулы (A) или любой его вариант, подробно описанный в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации набор содержит инструкции по применению в соответствии со способом, описанным в данном документе, таким как способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума.

В другом аспекте предложен способ получения соединения формулы (A) или любого его варианта, или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложены промежуточные соединения, пригодные для синтеза соединения формулы (A) или любого его варианта.

В одном аспекте предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, или его соль (например, фармацевтически приемлемая соль), как подробно описано в данном документе.

Дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любой его вариант, подробно описанный в данном документе, или его соль (например, фармацевтически приемлемую соль) и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В другом аспекте предложен способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума (такого как человек), нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любого его варианта, подробно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких (такой как IPF), фиброз печени, фиброз кожи, склеродермию, фиброз сердца, фиброз почек, фиброз желудочно-кишечного тракта, первичный склерозирующий холангит или билиарный фиброз (такой как PBC).

В другом аспекте предложен способ задержки возникновения и/или развития фиброзного заболевания у индивидуума (такого как человек), имеющего риск развития фиброзного заболевания, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любого его варианта, подробно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких (такой как IPF), фиброз печени, фиброз кожи, склеродермию, фиброз сердца, фиброз почек, фиброз желудочно-кишечного тракта, первичный склерозирующий холангит или PBC. В некоторых вариантах реализации индивидуум, имеющий риск развития фиброзного заболевания, страдает или предположительно страдает от NAFLD, NASH, CKD, склеродермии, болезни Крона, NSIP,

PSC, PBC, или является индивидуумом, который перенес или предположительно перенес инфаркт миокарда.

Также предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, подробно описанный в данном документе, или его фармацевтическая композиция для лечения фиброзного заболевания.

Также предложено применение соединения формулы (I) или любого его варианта, подробно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей любой из указанных выше вариантов, в производстве лекарственного средства для лечения фиброзного заболевания.

Дополнительно предложен набор, содержащий соединение формулы (I) или любой его вариант, подробно описанный в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации набор содержит инструкции по применению в соответствии со способом, описанным в данном документе, таким как способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума.

В другом аспекте предложен способ получения соединения формулы (I) или любого его варианта, или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложены промежуточные соединения, пригодные для синтеза соединения формулы (I) или любого его варианта.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлены соединения 1-780, описанные в данном документе.

На Фиг. 2 представлена таблица В-3 с биологическими данными для различных соединений, описанных в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении предложены, среди прочего, соединения формулы (A) и их варианты, или их соли, фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (A) или их соли, а также способы применения таких соединений и композиций для лечения фиброзных заболеваний.

В данном изобретении предложены, среди прочего, соединения формулы (I) и их варианты, или их соли, фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I) или их соли, а также способы применения таких соединений и композиций для лечения фиброзных заболеваний.

Определения

В данном контексте, если явно не указано иное, использование терминов в единственном числе относится к одному или более.

Упоминание «около» значения или параметра в данном контексте включает (и описывает) варианты реализации, которые относятся к данному значению или параметру *per se*. Например, описание, которое относится к «около X», включает описание «X».

«Алкил» в данном контексте относится и включает, если не указано иное, насыщенную линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную одновалентную углеводородную цепь или ее комбинацию, содержащую указанное количество атомов

углерода (т.е. C_1-C_{10} означает от одного до десяти атомов углерода). Конкретные алкильные группы представляют собой группы, содержащие от 1 до 20 атомов углерода (« C_1-C_{20} алкил»), содержащие от 1 до 10 атомов углерода (« C_1-C_{10} алкил»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода (« C_6-C_{10} алкил»), содержащие от 1 до 6 атомов углерода (« C_1-C_6 алкил»), содержащие от 2 до 6 атомов углерода (« C_2-C_6 алкил») или содержащие от 1 до 4 атомов углерода (« C_1-C_4 алкил»). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил и т.п.

«Алкилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как алкил, но имеющим две валентности. Конкретные алкиленовые группы представляют собой группы, содержащие от 1 до 20 атомов углерода (« C_1-C_{20} алкилен»), содержащие от 1 до 10 атомов углерода (« C_1-C_{10} алкилен»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода (« C_6-C_{10} алкилен»), содержащие от 1 до 6 атомов углерода (« C_1-C_6 алкилен»), содержащие от 1 до 5 атомов углерода (« C_1-C_5 алкилен»), от 1 до 4 атомов углерода (« C_1-C_4 алкилен») или содержащие от 1 до 3 атомов углерода (« C_1-C_3 алкилен»). Примеры алкилена включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$), пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$), изопропилен ($-CH_2CH(CH_3)-$), бутилен ($-CH_2(CH_2)_2CH_2-$), изобутилен ($-CH_2CH(CH_3)CH_2-$), пентилен ($-CH_2(CH_2)_3CH_2-$), гексилен ($-CH_2(CH_2)_4CH_2-$), гептилен ($-CH_2(CH_2)_5CH_2-$), октилен ($-CH_2(CH_2)_6CH_2-$) и т.п.

«Алкенил» в данном контексте относится и включает, если не указано иное, ненасыщенную линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную одновалентную углеводородную цепь или ее комбинацию, содержащую по меньшей мере один центр олефиновой ненасыщенности (т.е. содержащую по меньшей мере один фрагмент формулы $C=C$) и имеющую указанное количество атомов углерода (т.е. C_2-C_{10} означает от двух до десяти атомов углерода). Алкенильная группа может иметь «цис» или «транс» конфигурацию, или альтернативно иметь «E» или «Z» конфигурацию. Конкретные алкенильные группы представляют собой группы, содержащие от 2 до 20 атомов углерода (« C_2-C_{20} алкенил»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода (« C_6-C_{10} алкенил»), содержащие от 2 до 8 атомов углерода (« C_2-C_8 алкенил»), содержащие от 2 до 6 атомов углерода (« C_2-C_6 алкенил») или содержащие от 2 до 4 атомов углерода (« C_2-C_4 алкенил»). Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этенил (или винил), проп-1-енил, проп-2-енил (или аллил), 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диенил, пент-1-енил, пент-2-енил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил и т.п.

«Алкенилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как алкенил, но имеющим две валентности. Конкретные алкениленовые группы представляют собой группы, содержащие от 2 до 20 атомов углерода (« C_2-C_{20} алкенилен»), содержащие от 2 до 10 атомов углерода (« C_2-C_{10} алкенилен»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода (« C_6-C_{10} алкенилен»), содержащие от 2 до 6 атомов углерода (« C_2-C_6 алкенилен»), от 2 до 4 атомов

углерода («C₂-C₄ алкенилен») или от 2 до 3 атомов углерода («C₂-C₃ алкенилен»). Примеры алкенилена включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этенилен (или винилен) (-CH=CH-), пропенилен (-CH=CHCH₂-), 1,4-бут-1-енилен (-CH=CH-CH₂CH₂-), 1,4-бут-2-енилен (-CH₂CH=CHCH₂-), 1,6-гекс-1-енилен (-CH=CH-(CH₂)₃CH₂-) и т.п.

«Алкинил» в данном контексте относится и включает, если не указано иное, ненасыщенную линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную одновалентную углеводородную цепь или ее комбинацию, содержащую по меньшей мере один центр ацетиленовой ненасыщенности (т.е. содержащую по меньшей мере один фрагмент формулы C≡C) и имеющую указанное количество атомов углерода (т.е. C₂-C₁₀ означает от двух до десяти атомов углерода). Конкретные алкинильные группы представляют собой группы, содержащие от 2 до 20 атомов углерода («C₂-C₂₀ алкинил»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода («C₆-C₁₀ алкинил»), содержащие от 2 до 8 атомов углерода («C₂-C₈ алкинил»), содержащие от 2 до 6 атомов углерода («C₂-C₆ алкинил») или содержащие от 2 до 4 атомов углерода («C₂-C₄ алкинил»). Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этинил (или ацетиленил), проп-1-инил, пропи-2-инил (или пропаргил), бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил и т.п.

«Алкинилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как алкинил, но имеющим две валентности. Конкретные алкиниленовые группы представляют собой группы, содержащие от 2 до 20 атомов углерода («C₂-C₂₀ алкинилен»), содержащие от 2 до 10 атомов углерода («C₂-C₁₀ алкинилен»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода («C₆-C₁₀ алкинилен»), содержащие от 2 до 6 атомов углерода («C₂-C₆ алкинилен»), от 2 до 4 атомов углерода («C₂-C₄ алкинилен») или от 2 до 3 атомов углерода («C₂-C₃ алкинилен»). Примеры алкинилена включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этинилен (или ацетиленил) (-C≡C-), пропилилен (-C≡CCH₂-) и т.п.

«Циклоалкил» в данном контексте относится и включает, если не указано иное, насыщенные циклические одновалентные углеводородные структуры, имеющие указанное количество атомов углерода (т.е. C₃-C₁₀ означает от трех до десяти атомов углерода). Циклоалкил может состоять из одного кольца, например, циклогексил, или из нескольких колец, например, адамантил. Циклоалкил, содержащий более одного кольца, может быть конденсированным, спироциклическим или мостиковым, или может быть их комбинацией. Конкретные циклоалкильные группы представляют собой те, которые содержат от 3 до 12 кольцевых атомов углерода. Предпочтительный циклоалкил представляет собой циклический углеводород, содержащий от 3 до 8 кольцевых атомов углерода («C₃-C₈ циклоалкил»), содержащий от 3 до 6 кольцевых атомов углерода («C₃-C₆ циклоалкил») или содержащий от 3 до 4 кольцевых атомов углерода («C₃-C₄ циклоалкил»). Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил и т.п.

«Циклоалкилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как циклоалкил, но имеющим две валентности. Циклоалкилен может состоять из одного

кольца или из нескольких колец, которые могут быть конденсированными, спироциклическими или мостиковыми, или из их комбинаций. Конкретные циклоалкиленовые группы представляют собой те, которые содержат от 3 до 12 кольцевых атомов углерода. Предпочтительный циклоалкилен представляет собой циклический углеводород, содержащий от 3 до 8 кольцевых атомов углерода («C₃-C₈ циклоалкилен»), содержащий от 3 до 6 атомов углерода («C₃-C₆ циклоалкилен») или содержащий от 3 до 4 кольцевых атомов углерода («C₃-C₄ циклоалкилен»). Примеры циклоалкилена включают, но не ограничиваются ими, циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен, циклогексилен, циклогептилен, норборнилен и т.п. Циклоалкилен может присоединяться к остальным структурам через тот же кольцевой атом углерода, или через другие кольцевые атомы углерода. Если циклоалкилен присоединяется к остальным структурам через два различных кольцевых атома углерода, то соединительные связи могут быть цис- или транс- относительно друг друга. Например, циклопропилен может включать 1,1-циклопропилен и 1,2-циклопропилен (например, цис-1,2-циклопропилен или транс-1,2-циклопропилен) или их смесь.

«Циклоалкенил» относится и включает, если не указано иное, ненасыщенную циклическую неароматическую одновалентную углеводородную структуру, содержащую по меньшей мере один центр олефиновой ненасыщенности (т.е. содержащую по меньшей мере один фрагмент формулы C=C) и имеющую указанное количество атомов углерода (т.е. C₃-C₁₀ означает от трех до десяти атомов углерода). Циклоалкенил может состоять из одного кольца, например, циклогексенил, или из нескольких колец, например, норборненил. Предпочтительный циклоалкенил представляет собой ненасыщенный циклический углеводород, содержащий от 3 до 8 кольцевых атомов углерода («C₃-C₈ циклоалкенил»). Примеры циклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, норборненил и т.п.

«Циклоалкенилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как циклоалкенил, но имеющим две валентности.

«Арил» или «Ar» в данном контексте относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец (например, нафтил или антрил), и указанные конденсированные кольца могут быть или не быть ароматическими. Конкретные арильные группы представляют собой группы, содержащие от 6 до 14 кольцевых атомов углерода («C₆-C₁₄ арил»). Арильная группа, содержащая более одного кольца, где по меньшей мере одно кольцо является неароматическим, может быть присоединена к исходной структуре в любом положении ароматического кольца или в положении неароматического кольца. В одном варианте арильная группа, содержащая более одного кольца, где по меньшей мере одно кольцо является неароматическим, соединена с исходной структурой в положении ароматического кольца.

«Арилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как арил, но имеющим две валентности. Конкретные ариленовые группы представляют собой группы, содержащие от 6 до 14 кольцевых атомов углерода («C₆-C₁₄ арилен»).

«Гетероарил» в данном контексте относится к ненасыщенной ароматической циклической группе, содержащей от 1 до 14 кольцевых атомов углерода и по меньшей мере один кольцевой гетероатом, включая, но не ограничиваясь ими, такие гетероатомы, как азот, кислород и сера. Гетероарильная группа может содержать одно кольцо (например, пиридил, фурил) или несколько конденсированных колец (например, индолизинил, бензотиенил), и указанные конденсированные кольца могут быть или не быть ароматическими. Конкретные гетероарильные группы представляют собой 5-14-членные кольца, содержащие от 1 до 12 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-10-членные кольца, содержащие от 1 до 8 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5, 6 или 7-членные кольца, содержащие от 1 до 5 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В одном варианте конкретные гетероарильные группы представляют собой моноциклические ароматические 5-, 6- или 7-членные кольца, содержащие от 1 до 6 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В другом варианте конкретные гетероарильные группы представляют собой полициклические ароматические кольца, содержащие от 1 до 12 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероарильная группа, содержащая более одного кольца, где по меньшей мере одно кольцо является неароматическим, может быть присоединена к исходной структуре в любом положении ароматического кольца или в положении неароматического кольца. В одном варианте гетероарильная группа, содержащая более одного кольца, где по меньшей мере одно кольцо является неароматическим, соединена с исходной структурой в положении ароматического кольца. Гетероарильная группа может быть связана с исходной структурой через кольцевой атом углерода или через кольцевой гетероатом.

«Гетероарилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как гетероарил, но имеющим две валентности.

«Гетероцикл», «гетероциклический» или «гетероциклил» в данном контексте относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической циклической группе, содержащей одно кольцо или несколько конденсированных колец, и содержащей от 1 до 14 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, таких как азот, сера или кислород, и т.п. Гетероцикл, содержащий более одного кольца, может быть конденсированным, мостиковым или спироциклическим, или может быть любой их комбинацией, но не включает гетероарильные группы. Гетероциклильная группа может быть необязательно замещена независимо одним или более заместителями, описанными в данном документе. Конкретные гетероциклильные группы представляют собой 3-14-

членные кольца, содержащие от 1 до 13 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3-12-членные кольца, содержащие от 1 до 11 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3-10-членные кольца, содержащие от 1 до 9 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3-8-членные кольца, содержащие от 1 до 7 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 3-6-членные кольца, содержащие от 1 до 5 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В одном варианте реализации гетероциклил включает моноциклические 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членные кольца, содержащие от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5 или от 1 до 6 кольцевых атомов углерода и от 1 до 2, от 1 до 3 или от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В другом варианте конкретные гетероциклил включает полициклические неароматические кольца, содержащие от 1 до 12 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

«Гетероциклилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как гетероциклил, но имеющим две валентности.

«Гало» или «галоген» относится к элементам 17 группы, имеющим атомное число от 9 до 85. Предпочтительные галогенные группы включают радикалы фтора, хлора, брома и йода. Если остаток замещен более чем одним галогеном, то он может быть упомянут с помощью приставки, соответствующей количеству присоединенных галогенных фрагментов, например, дигалогенарил, дигалогеналкил, тригалогенарил и т.д. относятся к арилу и алкилу, замещенному двумя («ди») или тремя («три») галогенными группами, которые могут быть, но не обязательно являются одним и тем же галогеном; так, 4-хлор-3-фторфенил входит в объем термина дигалогенарила. Алкильная группа, в которой каждый водород заменен на галогенную группу, упомянут как «пергалогеналкил». Предпочтительная пергалогеналкильная группа представляет собой трифторметил (-CF₃). Аналогично, «пергалогеналкокси» относится к алкокси-группе, в которой галоген занимает место каждого Н в углеводороде, образующем алкильный фрагмент алкокси-группы. Примером пергалогеналкокси-группы является трифторметокси (-OCF₃).

«Карбонил» относится к группе C=O.

«Тиокарбонил» относится к группе C=S.

«Оксо» относится к фрагменту =O.

«D» относится к дейтерию (²H).

«T» относится к тритию (³H).

Алкильная группа, в которой каждый водород заменен на дейтерий, упомянута как «пердейтерированная». Алкильная группа, в которой каждый водород заменен на тритий, упомянута как «пертритированная».

«Необязательно замещенный», если не указано иное, означает, что указанная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) заместителями, перечисленными для данной группы, причем заместители могут быть одинаковыми или различными. В одном варианте реализации необязательно замещенная группа имеет один заместитель. В одном варианте реализации необязательно замещенная группа имеет два заместителя. В одном варианте реализации необязательно замещенная группа имеет три заместителя. В одном варианте реализации необязательно замещенная группа имеет четыре заместителя. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенная группа имеет от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 3, от 2 до 4 или от 2 до 5 заместителей. В одном варианте реализации необязательно замещенная группа имеет является незамещенной.

Следует понимать, что необязательно замещенный фрагмент может быть замещен более чем пятью заместителями, если это допустимо количеством доступных для замещения валентностей данного фрагмента. Например, пропильная группа может быть замещена семью атомами галогена с образованием пергалогенпропильной группы. Заместители могут быть одинаковыми или различными.

Если явно не указано иное, то «индивидуум» в данном контексте означает млекопитающее, включая, но не ограничиваясь ими, примата, человека, коров, лошадей, кошек, собак или грызунов. В одном варианте реализации индивидуум является человеком.

В данном контексте «лечить» или «лечение» представляет собой подход к достижению преимущественных или требуемых результатов, включая клинические результаты. Преимущественные или требуемые результаты включают, но не ограничиваются ими, одно или более из следующих: облегчение одного или более симптомов, обусловленных заболеванием, снижение тяжести заболевания, стабилизация заболевания (например, предупреждение или отсрочка усугубления заболевания), предотвращение или отсрочка распространения заболевания, отсрочка возникновения или рецидива заболевания, отсрочка или замедление прогрессирования заболевания, облегчение состояния заболевания, обеспечение ремиссии (частичной или полной) заболевания, снижение дозы одного или более других препаратов, необходимых для лечения заболевания, усиление эффекта другого препарата, отсрочка прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни и/или увеличение продолжительности жизни. Под «лечением» также предусмотрено ослабление патологических последствий фиброза. Способы по данному изобретению предусматривают любой один или более из указанных аспектов лечения.

В данном контексте термин «эффективное количество» означает такое количество соединения по данному изобретению, которое является эффективным в данной терапевтической форме. Как понятно в данной области техники, эффективное количество может быть представлено в одной или более дозах, т.е. для достижения требуемого результата лечения может потребоваться одна доза или несколько доз. Эффективное

количество можно рассматривать в контексте введения одного или более терапевтических агентов (например, соединения или его фармацевтически приемлемой соли), и можно считать, что один агент введен в эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими агентами может быть достигнут или достигнут требуемый или преимущественный результат. Подходящие дозы любых совместно введенных соединений могут быть необязательно снижены вследствие комбинированного действия (например, аддитивного или синергетического эффекта) соединений.

«Терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединению или его соли, достаточному для обеспечения требуемого терапевтического результата.

В данном контексте «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве разовых доз, каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, вместе с необходимым фармацевтическим носителем. Единичные лекарственные формы могут содержать одно или комбинацию лекарственных средств.

В данном контексте термин «контролируемое высвобождение» относится к лекарственной форме или ее части, содержащей лекарственное соединение, в которой высвобождение лекарственного соединения не является мгновенным, т.е. при введении лекарственной формы с «контролируемым высвобождением» не происходит мгновенное высвобождение лекарственного соединения в поглощающий пул. Данный термин включает лекарственные формы депо, выполненные с возможностью постепенного высвобождения лекарственного соединения в течение продолжительного периода времени. Лекарственные формы с контролируемым высвобождением могут включать широкий ряд систем доставки лекарственных средств, обычно предусматривающих смешивание лекарственного соединения с носителями, полимерами или другими соединениями, обладающими требуемыми характеристиками высвобождения (например, рН-зависимая или рН-независимая растворимость, различная степень растворимости в воде и т.п.), и составление полученной смеси в лекарственную форму в соответствии с предполагаемым способом доставки (например, капсулы с покрытием, имплантируемые резервуары, растворы для инъекций, содержащие биоразлагаемые капсулы и т.п.).

В данном контексте «фармацевтически приемлемый» или «фармакологически приемлемый» означает материал, который не является биологически или иным образом нежелательным, например, такой материал может быть внедрен в фармацевтическую композицию, которую вводят пациенту, не вызывая существенного нежелательного биологического эффекта или не взаимодействуя неблагоприятным образом с любыми другими компонентами композиции, в которой он содержится. Фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества предпочтительно удовлетворяют необходимым стандартам токсикологических и производственных испытаний и/или включены в руководство по неактивным ингредиентам, составленное Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

«Фармацевтически приемлемые соли» представляют собой соли, которые сохраняют по меньшей мере некоторую биологическую активность свободного (несолевого) соединения, и которые можно вводить индивидууму в виде лекарств или фармацевтических препаратов. Такие соли, например, включают: (1) соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, шавелевая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота и т.п.; (2) соли, образованные, если кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменен на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; или координирован с органическим основанием. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтиламин, триэтиламин и т.п. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены *in situ* в процессе изготовления или посредством отдельного взаимодействия очищенного соединения по данному изобретению в форме его свободной кислоты или основания с подходящим органическим или неорганическим основанием или кислотой, соответственно, и выделения полученной в результате соли в процессе дальнейшей очистки.

Термин «вспомогательное вещество» в данном контексте означает инертное или неактивное вещество, которое можно использовать при получении лекарственного средства или фармацевтического препарата, такого как таблетка, содержащая соединение по данному изобретению в качестве активного ингредиента. Термин «вспомогательное вещество» может охватывать различные вещества, включая, без ограничения, любое вещество, используемое в качестве связующего агента, разрыхлителя, покрытия, добавки для прессования/инкапсулирования, крем или лосьон, смазывающее вещество, растворы для парентерального введения, материалы для жевательных таблеток, подсластители или вкусовые добавки, суспендирующие/гелеобразующие агенты или агенты для влажного гранулирования. Связующие вещества включают, например, карбомеры, повидон, ксантановую камедь и т.д.; покрытия включают, например, ацетат-фталат целлюлозы, этилцеллюлозу, геллановую камедь, мальтодекстрин, энтеросолюбильные покрытия и т.д.; добавки для прессования/инкапсулирования включают, например, карбонат кальция, декстрозу, фруктозу *dc* (*dc* = «прямо прессуемая»), мед *dc*, лактозу (безводную или моногидрат; необязательно в комбинации с аспартамом, целлюлозой или микрокристаллической целлюлозой), крахмал *dc*, сахарозу и т.д.; разрыхлители включают, например, кроскармеллозу натрия, геллановую камедь, крахмалгликолят натрия и т.д.; кремы или лосьоны включают, например, мальтодекстрин, каррагенаны и т.д.; смазывающие вещества включают, например, стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия и т.д.; материалы для жевательных таблеток включают, например, декстрозу, фруктозу *dc*, лактозу (моногидрат, необязательно в комбинации с аспартамом

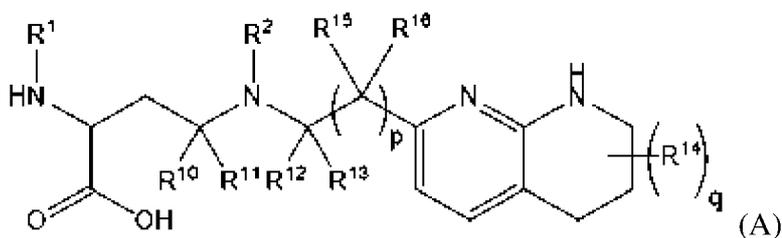
или целлюлозой) и т.д.; суспендирующие/гелеобразующие агенты включают, например, каррагенан, крахмалгликолят натрия, ксантановую камедь и т.д.; подсластители включают, например, аспартам, декстрозу, фруктозу *dc*, сорбит, сахарозу *dc* и т.д.; и агенты для влажного гранулирования включают, например, карбонат кальция, мальтодекстрин, микрокристаллическую целлюлозу и т.д.

Если не указано иное, «по существу чистая» означает композицию, которая содержит не более 10% примесей, например, композицию, содержащую менее 9%, 7%, 5%, 3%, 1%, 0,5% примесей.

Следует понимать, что аспекты и варианты реализации, описанные в настоящем документе как «включающие», включают варианты реализации, «состоящие из» и «состоящие по существу из».

Соединения

В одном аспекте предложено соединение формулы (A):



или его соль, где:

R^1 представляет собой C_6 - C_{14} арил или 5-10-членный гетероарил, причем C_6 - C_{14} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены группой R^{1a} ;

R^2 представляет собой водород; дейтерий; C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} ; -OH; -O- C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} ; C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{2b} ; -O- C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{2b} ; 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный группой R^{2c} ; или $-S(O)_2R^{2d}$, при условии, что любой атом углерода, напрямую связанный с атомом азота, необязательно замещен фрагментом R^{2a} , отличным от галогена;

каждый R^{1a} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкенил, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, C_6 - C_{14} арил, дейтерий, галоген, -CN, -OR³, -SR³, -NR⁴R⁵, -NO₂, -C=NH(OR³), -C(O)R³, -OC(O)R³, -C(O)OR³, -C(O)NR⁴R⁵, -NR³C(O)R⁴, -NR³C(O)OR⁴, -NR³C(O)NR⁴R⁵, -S(O)R³, -S(O)₂R³, -NR³S(O)R⁴, -NR³S(O)₂R⁴, -S(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵ или -P(O)(OR⁴)(OR⁵), где каждый R^{1a} , если это возможно, независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, оксо, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -C(O)R⁶, -CN, -S(O)R⁶, -S(O)₂R⁶, -P(O)(OR⁶)(OR⁷), C_3 - C_8 циклоалкилом, 3-12-членным гетероциклом, 5-10-членным гетероарил, C_6 - C_{14} арилом или C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, оксо, -OH или галогеном;

каждый R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} и R^{2f} независимо представляет собой оксо или R^{1a} ;

R^{2d} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2e} или C_3 - C_5 циклоалкилом, необязательно замещенным группой R^{2f} ;

R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил, причем C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил для R^3 независимо необязательно замещены галогеном, дейтерием, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-OH$ или оксо;

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил, причем C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил для R^4 и R^5 независимо необязательно замещены дейтерием, галогеном, оксо, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$ или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-OH$ или оксо;

или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо, $-OR^8$, $-NR^8R^9$ или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, оксо или $-OH$;

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

или R^6 и R^7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном или оксо;

R^8 и R^9 , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

или R^8 и R^9 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, оксо или галогеном;

каждый R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород или дейтерий;

R^{14} представляет собой дейтерий;

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода, дейтерия или галогена;

каждый R^{16} независимо выбран из водорода, дейтерия или галогена; и

r равен 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9.

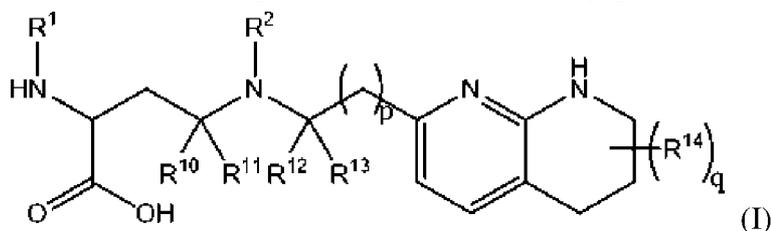
В одном варианте предложено соединение формулы (A) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NHR^1 , находится в конфигурации «S». В одном другом предложено соединение формулы (A) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NHR^1 , находится в конфигурации «R». Предусмотрены также смеси соединений формулы (A), включая рацемические или

нерацемические смеси данного соединения, а также смеси двух или более соединений различных химических формул.

В одном варианте формулы (A) R^2 имеет условие, что любой атом углерода, напрямую связанный с атомом азота, является либо незамещенным, либо замещенным дейтерием.

В описании, представленном в настоящем документе, следует понимать, что каждое описание, вариант, вариант реализации или аспект фрагмента можно комбинировать с каждым описанием, вариантом, вариантом реализации или аспектом других фрагментов таким же образом, как если бы специально и по отдельности была перечислена каждая и все комбинации описаний. Например, каждое описание, вариант, вариант реализации или аспект, предложенный в настоящем документе в отношении R^1 формулы (A), можно комбинировать с каждым описанием, вариантом, вариантом реализации или аспектом R^2 , таким же образом, как если бы специально и по отдельности была перечислена каждая и все комбинации.

В одном аспекте предложено соединение формулы (I)



или его соль, где:

R^1 представляет собой C_6 - C_{14} арил или 5-10-членный гетероарил, причем C_6 - C_{14} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены группой R^{1a} ;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} ; C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{2b} ; 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный группой R^{2c} ; или $-S(O)_2R^{2d}$;

каждый R^{1a} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкенил, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, C_6 - C_{14} арил, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-NR^4R^5$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^3)$, $-C(O)R^3$, $-OC(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)R^4$, $-NR^3C(O)OR^4$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-NR^3S(O)R^4$, $-NR^3S(O)_2R^4$, $-S(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$ или $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, где каждый R^{1a} , если это возможно, независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, оксо, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-CN$, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-P(O)(OR^6)(OR^7)$, C_3 - C_8 циклоалкилом, 3-12-членным гетероциклом, 5-10-членным гетероарилом, C_6 - C_{14} арилом или C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, оксо, $-OH$ или галогеном;

каждый R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} и R^{2f} независимо представляет собой оксо или R^{1a} ;

R^{2d} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2e} или C_3 - C_5 циклоалкилом, необязательно замещенным группой R^{2f} ;

R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил, причем C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил для R^3 независимо необязательно замещены галогеном, дейтерием, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-OH$ или оксо;

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил, причем C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил для R^4 и R^5 независимо необязательно замещены дейтерием, галогеном, оксо, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$ или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-OH$ или оксо;

или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо, $-OR^8$, $-NR^8R^9$ или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, оксо или $-OH$;

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

или R^6 и R^7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном или оксо;

R^8 и R^9 , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

или R^8 и R^9 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, оксо или галогеном;

каждый R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород или дейтерий;

R^{14} представляет собой дейтерий;

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; и

r равен 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9.

В одном варианте предложено соединение формулы (I) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NHR^1 , находится в конфигурации «S». В одном другом предложено соединение формулы (I) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NHR^1 , находится в конфигурации «R». Предусмотрены также смеси соединений формулы (I), включая рацемические или нерацемические смеси данного соединения, а также смеси двух или более соединений различных химических формул.

В одном варианте формулы (I) R^2 включает условие, что любой атом углерода, напрямую связанный с атомом азота, необязательно замещен фрагментом R^{2a} , отличным от галогена. В другом варианте формулы (I) R^2 включает условие, что любой атом углерода, напрямую связанный с атомом азота, является либо незамещенным, либо замещенным дейтерием.

В описании, представленном в настоящем документе, следует понимать, что каждое описание, вариант, вариант реализации или аспект фрагмента можно комбинировать с каждым описанием, вариантом, вариантом реализации или аспектом других фрагментов таким же образом, как если бы специально и по отдельности была перечислена каждая и все комбинации описаний. Например, каждое описание, вариант, вариант реализации или аспект, предложенный в настоящем документе в отношении R^1 формулы (I), можно комбинировать с каждым описанием, вариантом, вариантом реализации или аспектом R^2 , таким же образом, как если бы специально и по отдельности была перечислена каждая и все комбинации.

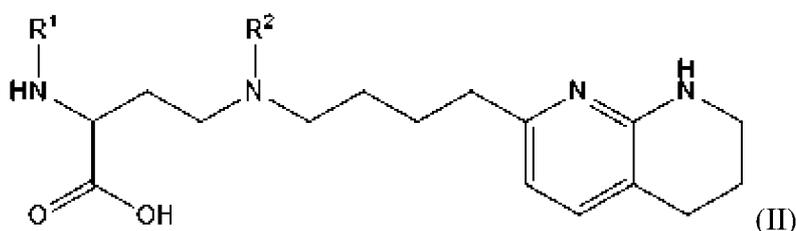
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его соли по меньшей мере один из R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} , R^{2f} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} или R^{16} представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его соли R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{1a} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} , где R^{1a} представляет собой 5-10-членный гетероарил (например, пиразолил) или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном (например, метил, дифторметил и трифторметил). В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} , где R^{1a} представляет собой 5-10-членный гетероарил (например, пиразолил или пиридинил) или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном (например, метил, дифторметил и трифторметил). В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, замещенный и метилом, и трифторметилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, замещенный и метилом, и пиридинилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} , где R^{1a} представляет собой C_6 - C_{14} арил (например, фенил). В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} , где R^{1a} представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиримидин-2-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиримидин-2-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} , где R^{1a} представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном (например, метил или трифторметил), $-CN$, или C_3 - C_8 циклоалкил (например, циклопропил). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его соли R^1 представляет собой

хиназолин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой хиназолин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} , где R^{1a} представляет собой галоген (например, фтор и хлор), C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном (например, метил или трифторметил), или C_1-C_6 алкокси (например, метокси). В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой хиназолин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} , где R^{1a} представляет собой 5-10-членный гетероарил (например, пиридинил). В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолопиримидинил, необязательно замещенный группой R^{1a} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолопиримидинил, необязательно замещенный группой R^{1a} , где R^{1a} представляет собой C_1-C_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах реализации, в которых R^1 указан как необязательно замещенный группой R^{1a} , фрагмент R^1 является незамещенным. В некоторых вариантах реализации, в которых R^1 указан как необязательно замещенный группой R^{1a} , фрагмент R^1 замещен одной группой R^{1a} . В некоторых вариантах реализации, в которых R^1 указан как необязательно замещенный группой R^{1a} , фрагмент R^1 замещен 2-6, или 2-5, или 2-4, или 2-3 фрагментами R^{1a} , которые могут быть одинаковыми или различными.

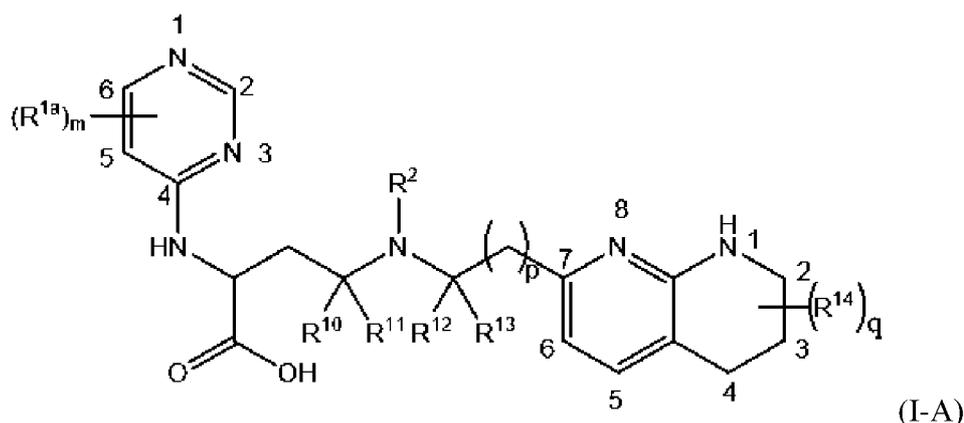
В некоторых вариантах реализации формулы (I), включая варианты реализации, которые описывают переменную R^1 , каждый из R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации формулы (I), включая варианты реализации, которые описывают переменную R^1 и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , q равен 0. В некоторых вариантах реализации, включая варианты реализации, которые описывают переменную R^1 и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , и/или переменную q , p равен 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой водород, p равен 3, q равен 0, и соединение имеет формулу (II):



или его соль, где R^1 и R^2 являются такими, как определено для формулы (I).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), где R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{1a} , указанное соединение имеет формулу (I-A):



или его соль, где R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q и p являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2 или 3, и положения в пиримидиновом кольце и в тетрагидронафтиридиновом кольце являются такими, как указано.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I-A) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «S». В другом варианте реализации предложено соединение формулы (I-A) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «R». Предусмотрены также смеси соединений формулы (I-A), включая рацемические или нерацемические смеси данного соединения, а также смеси двух или более соединений различных химических формул.

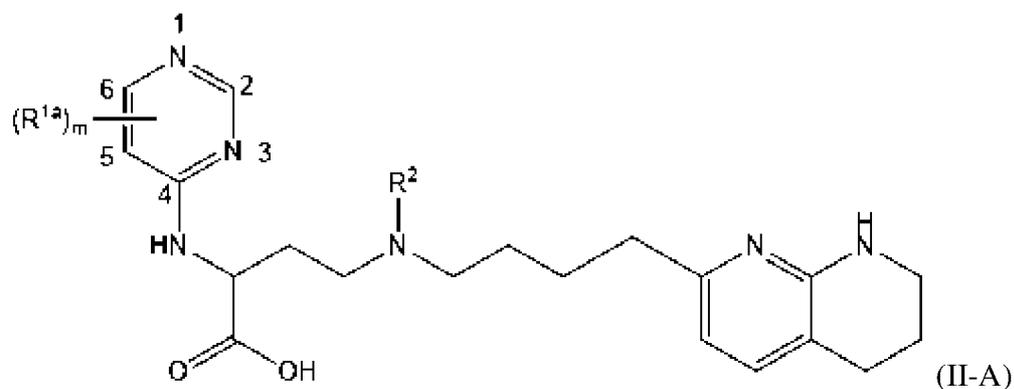
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-A) m равен 0, 1, 2 или 3, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, $-\text{CN}$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I-A) m равен 0, 1, 2 или 3, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил (который в одном варианте может представлять собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ пергалогеналкил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, гидроксид, $-\text{CN}$ или 5-10-членный гетероарил, где указанный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, гидроксид и 5-10-членный гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В некоторых вариантах реализации формулы (I-A) m равен 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-A) m равен 0. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-A) m равен 1, и R^{1a} находится в 2-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-A) m равен 1, и R^{1a} находится в 5-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-A) m равен 1, и R^{1a} находится в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-A) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 5-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-A) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-A) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 5-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-A) m равен 3, и

группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении и в 6-положении. Если присутствует более одной группы R^{1a} , то группы R^{1a} могут быть выбраны независимо. В любом из указанных вариантов реализации соединения формулы (I-A) или его соли, атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , может находиться в конфигурации «S» или в конфигурации «R».

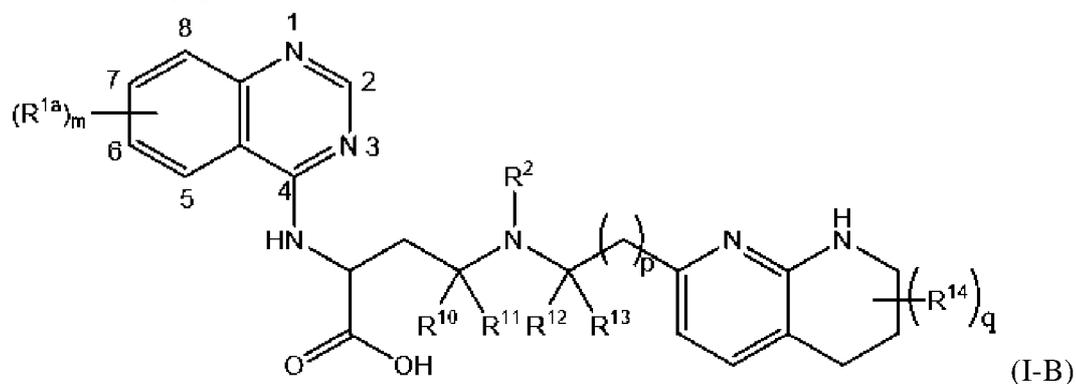
В некоторых вариантах реализации формулы (I-A), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , каждый из R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации формулы (I-A), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , q равен 0. В некоторых вариантах реализации формулы (I-A), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , и/или переменную q , p равен 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах реализации формулы (I-A) R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой водород, p равен 3, q равен 0, и соединение имеет формулу (II-A):



или его соль, где R^{1a} и R^2 являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2 или 3, и положения в пиридиновом кольце являются такими, как указано. Все описания R^{1a} , R^2 и m в отношении формулы (I) в равной степени относятся к формулам (I-A) и (II-A).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), где R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{1a} , указанное соединение имеет формулу (I-B):



или его соль, где R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q и r являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и положения в хиразолиновом кольце являются такими, как указано.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I-B) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «S». В другом варианте реализации предложено соединение формулы (I-B) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «R». Предусмотрены также смеси соединений формулы (I-B), включая рацемические или нерацемические смеси данного соединения, а также смеси двух или более соединений различных химических формул.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, $-CN$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I-B) m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил (который в одном варианте может представлять собой C_1-C_6 пергалогеналкил), C_1-C_6 алкокси, гидроксид, $-CN$ или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, гидроксид и 5-10-членный гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 1, 2, 3, 4 или 5.

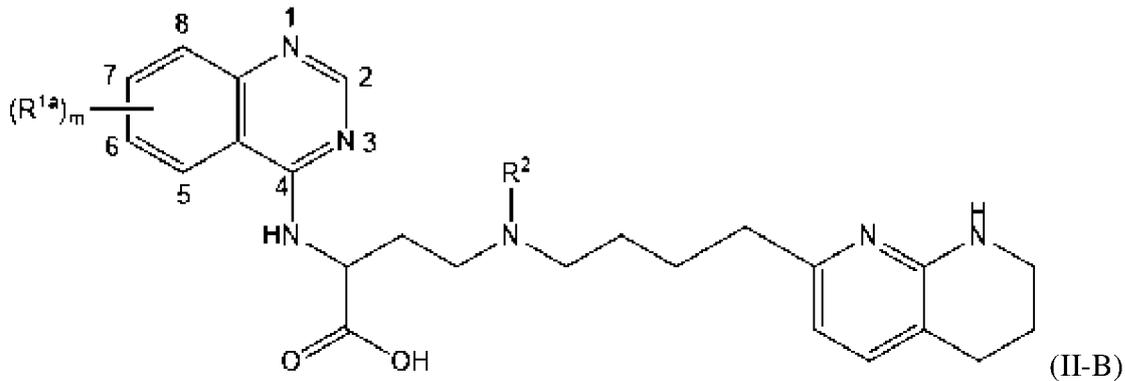
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 0. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 1, и R^{1a} находится в 2-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 1, и R^{1a} находится в 5-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 1, и R^{1a} находится в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 1, и R^{1a} находится в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 1, и R^{1a} находится в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 5-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 5-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 5-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 5-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации

соединения формулы (I-B) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 6-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 6-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 6-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 6-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 5-положении, в 6-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 5-положении, в 6-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 5-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 4, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении, в 6-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 4, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении, в 6-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 4, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 4, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 4, и группы R^{1a} находятся в 5-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-B) m равен 5, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. Если присутствует более одной группы R^{1a} , то группы R^{1a} могут быть выбраны независимо. В любом из указанных вариантов реализации соединения формулы (I-B) или его соли, атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , может находиться в конфигурации «S» или в конфигурации «R».

В некоторых вариантах реализации формулы (I-B), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , каждый из R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации формулы (I-B), включая варианты

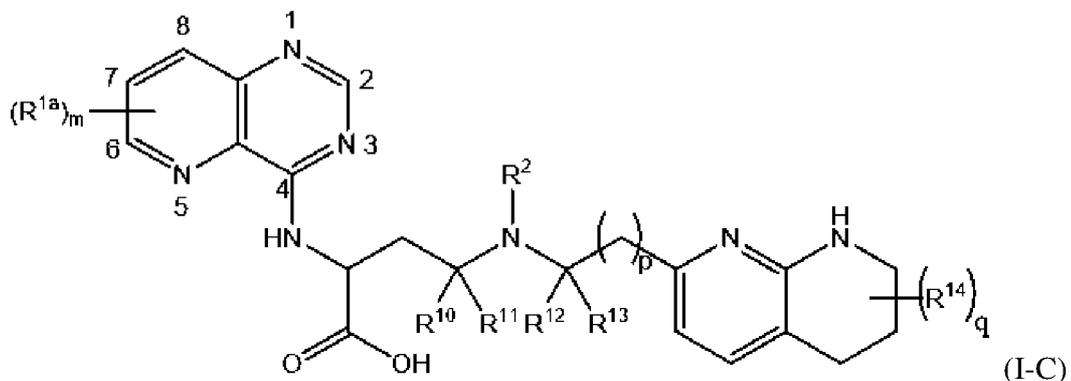
реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , q равен 0. В некоторых вариантах реализации формулы (I-B), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , и/или переменную q , p равен 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах реализации формулы (I-B) R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой водород, p равен 3, q равен 0, и соединение имеет формулу (II-B):



или его соль, где R^{1a} и R^2 являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и положения в хиназолиновом кольце являются такими, как указано. Все описания R^{1a} , R^2 и m в отношении формулы (I) в равной степени относятся к формулам (I-B) и (II-B).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), где R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{1a} , указанное соединение имеет формулу (I-C):



или его соль, где R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q и p являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и положения в пиридо[3,2-d]пиримидиновом кольце являются такими, как указано.

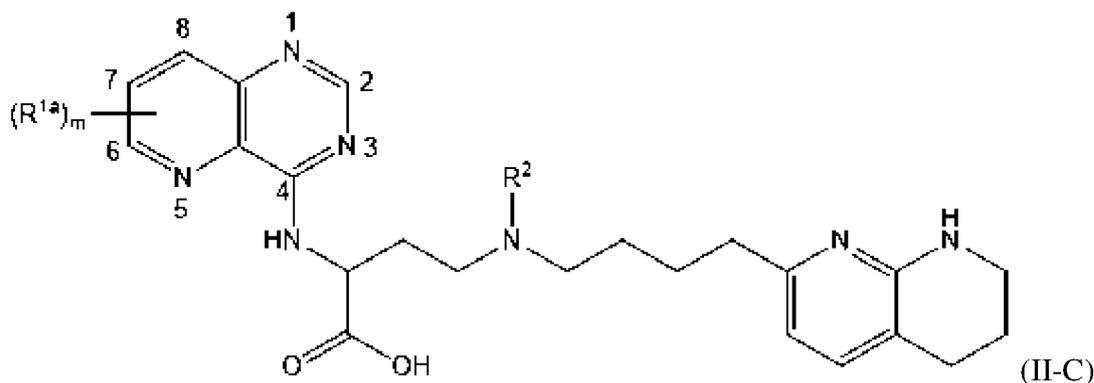
В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I-C) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «S». В другом варианте реализации предложено соединение формулы (I-C) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «R». Предусмотрены также смеси соединений формулы (I-C), включая рацемические или нерацемические смеси данного соединения, а также смеси двух или более соединений различных химических формул.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, -CN, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I-C) m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил (который в одном варианте может представлять собой C_1-C_6 пергалогеналкил), C_1-C_6 алкокси, гидроксид, -CN или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, гидроксид и 5-10-членный гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 0. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 1, и R^{1a} находится в 2-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 1, и R^{1a} находится в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 1, и R^{1a} находится в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 1, и R^{1a} находится в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 6-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 6-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 6-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 6-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-C) m равен 4, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. Если присутствует более одной группы R^{1a} , то группы R^{1a} могут быть выбраны независимо. В любом из указанных вариантов реализации соединения формулы (I-C) или его соли, атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , может находиться в конфигурации «S» или в конфигурации «R».

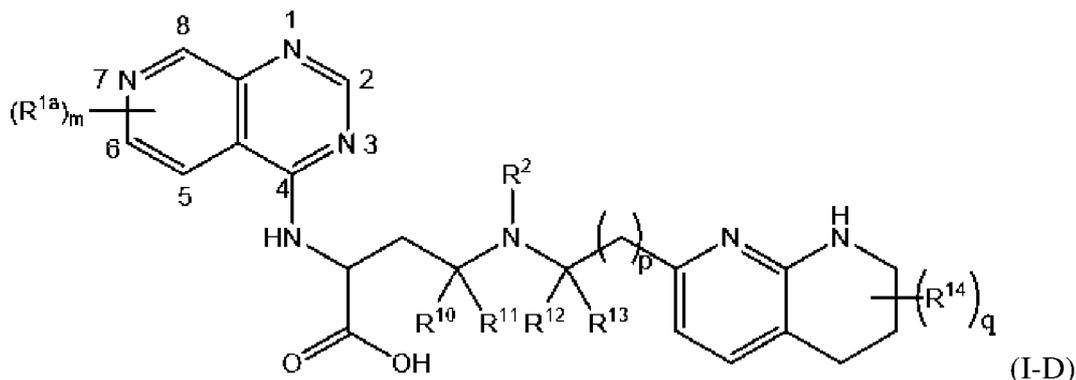
В некоторых вариантах реализации формулы (I-C), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , каждый из R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации формулы (I-C), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , q равен 0. В некоторых вариантах реализации формулы (I-C), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , и/или переменную q , p равен 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах реализации формулы (I-C) R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой водород, p равен 3, q равен 0, и соединение имеет формулу (II-C):



или его соль, где R^{1a} и R^2 являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и положения в пиридо[3,2-d]пиримидиновом кольце являются такими, как указано. Все описания R^{1a} , R^2 и m в отношении формулы (I) в равной степени относятся к формулам (I-C) и (II-C).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), где R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{1a} , указанное соединение имеет формулу (I-D):



или его соль, где R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q и p являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и положения в пиридо[3,4-d]пиримидиновом кольце являются такими, как указано.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I-D) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «S». В другом варианте реализации предложено соединение формулы (I-D) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH ,

находится в конфигурации «R». Предусмотрены также смеси соединений формулы (I-D), включая рацемические или нерацемические смеси данного соединения, а также смеси двух или более соединений различных химических формул.

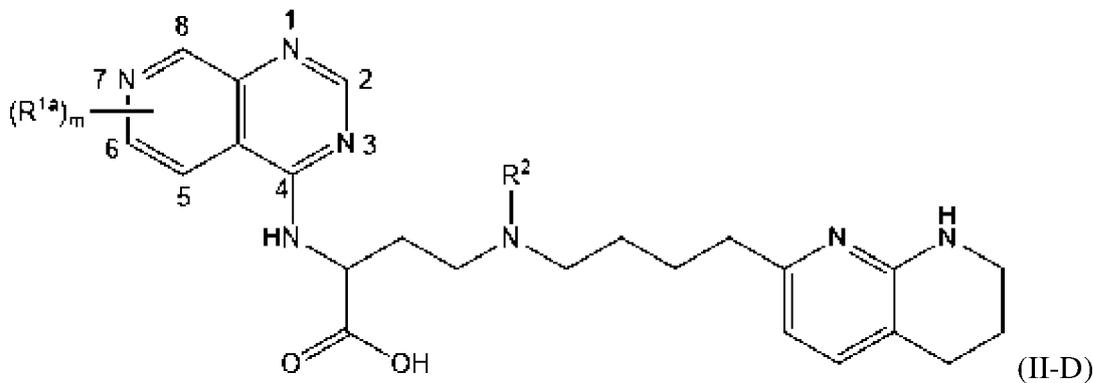
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, -CN, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I-D) m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил (который в одном варианте может представлять собой C_1 - C_6 пергалогеналкил), C_1 - C_6 алкокси, гидроксид, -CN или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, гидроксид и 5-10-членный гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 0. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 1, и R^{1a} находится в 2-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 1, и R^{1a} находится в 5-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 1, и R^{1a} находится в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 1, и R^{1a} находится в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 5-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 5-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 5-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 6-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 6-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 5-положении, в 6-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-D) m равен 4, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении, в 6-положении и в 8-положении. Если присутствует более одной группы R^{1a} , то группы R^{1a} могут быть выбраны независимо. В любом из указанных вариантов

реализации соединения формулы (I-D) или его соли, атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , может находиться в конфигурации «S» или в конфигурации «R».

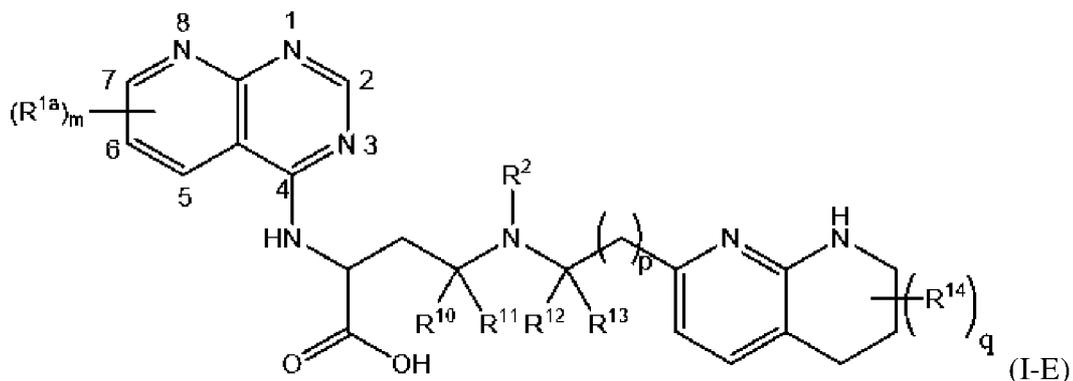
В некоторых вариантах реализации формулы (I-D), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , каждый из R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации формулы (I-D), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , q равен 0. В некоторых вариантах реализации формулы (I-D), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , и/или переменную q , p равен 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах реализации формулы (I-D) R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой водород, p равен 3, q равен 0, и соединение имеет формулу (II-D):



или его соль, где R^{1a} и R^2 являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и положения в пиридо[3,4-d]пиримидиновом кольце являются такими, как указано. Все описания R^{1a} , R^2 и m в отношении формулы (I) в равной степени относятся к формулам (I-D) и (II-D).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), где R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{1a} , указанное соединение имеет формулу (I-E):



или его соль, где R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q и p являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и положения в пиридо[2,3-d]пиримидиновом кольце являются такими, как указано.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I-E) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «S». В другом варианте реализации предложено соединение формулы (I-E) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «R». Предусмотрены также смеси соединений формулы (I-E), включая рацемические или нерацемические смеси данного соединения, а также смеси двух или более соединений различных химических формул.

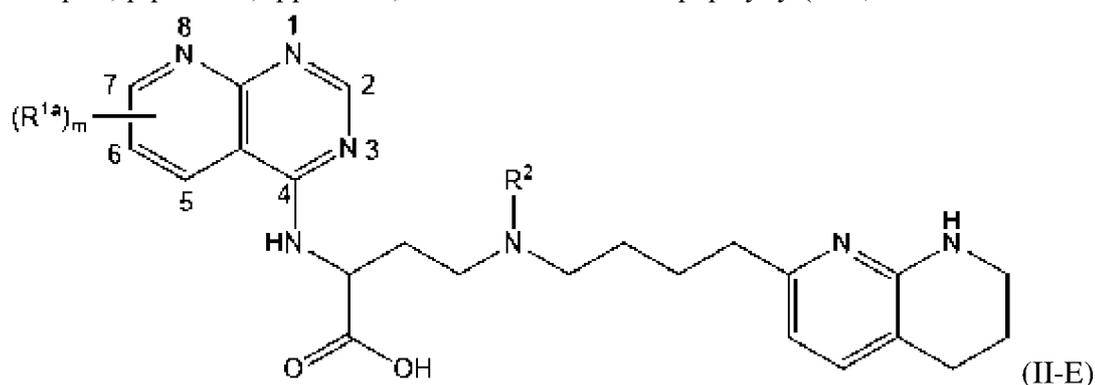
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидрокси, $-\text{CN}$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидрокси и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I-E) m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил (который в одном варианте может представлять собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ пергалогеналкил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, гидрокси, $-\text{CN}$ или 5-10-членный гетероарил, где указанный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, гидрокси и 5-10-членный гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 0. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 1, и R^{1a} находится в 2-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 1, и R^{1a} находится в 5-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 1, и R^{1a} находится в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 1, и R^{1a} находится в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 5-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 5-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 5-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 6-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 3, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 6-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 3, и группы R^{1a}

находятся в 5-положении, в 6-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-E) m равен 4, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении, в 6-положении и в 7-положении. Если присутствует более одной группы R^{1a} , то группы R^{1a} могут быть выбраны независимо. В любом из указанных вариантов реализации соединения формулы (I-E) или его соли, атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , может находиться в конфигурации «S» или в конфигурации «R».

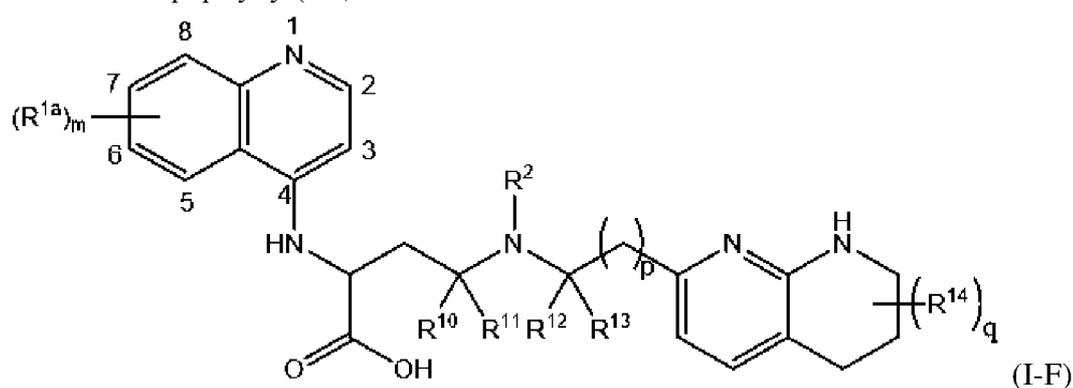
В некоторых вариантах реализации формулы (I-E), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , каждый из R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации формулы (I-E), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , q равен 0. В некоторых вариантах реализации формулы (I-E), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , и/или переменную q , p равен 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах реализации формулы (I-E) R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой водород, p равен 3, q равен 0, и соединение имеет формулу (II-E):



или его соль, где R^{1a} и R^2 являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и положения в пиридо[2,3-d]пиримидиновом кольце являются такими, как указано. Все описания R^{1a} , R^2 и m в отношении формулы (I) в равной степени относятся к формулам (I-E) и (II-E).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), где R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{1a} , указанное соединение имеет формулу (I-F):



или его соль, где R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q и r являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и положения в хинолиновом кольце являются такими, как указано.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I-F) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «S». В другом варианте реализации предложено соединение формулы (I-F) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «R». Предусмотрены также смеси соединений формулы (I-F), включая рацемические или нерацемические смеси данного соединения, а также смеси двух или более соединений различных химических формул.

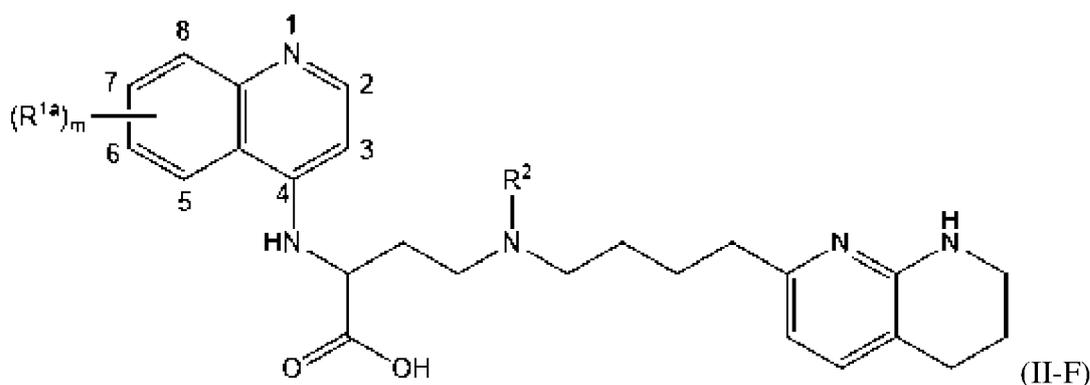
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, $-CN$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I-F) m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил (который в одном варианте может представлять собой C_1-C_6 пергалогеналкил), C_1-C_6 алкокси, гидроксид, $-CN$ или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, гидроксид и 5-10-членный гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 0. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 1, и R^{1a} находится в 2-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 1, и R^{1a} находится в 3-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 1, и R^{1a} находится в 5-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 1, и R^{1a} находится в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 1, и R^{1a} находится в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 1, и R^{1a} находится в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 3-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 5-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 2-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 3-положении и в 5-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-

реализации соединения формулы (I-F) m равен 5, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 3-положении, в 5-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 5, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 3-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 5, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 5-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 5, и группы R^{1a} находятся в 3-положении, в 5-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-F) m равен 6, и группы R^{1a} находятся в 2-положении, в 3-положении, в 5-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. Если присутствует более одной группы R^{1a} , то группы R^{1a} могут быть выбраны независимо. В любом из указанных вариантов реализации соединения формулы (I-F) или его соли, атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , может находиться в конфигурации «S» или в конфигурации «R».

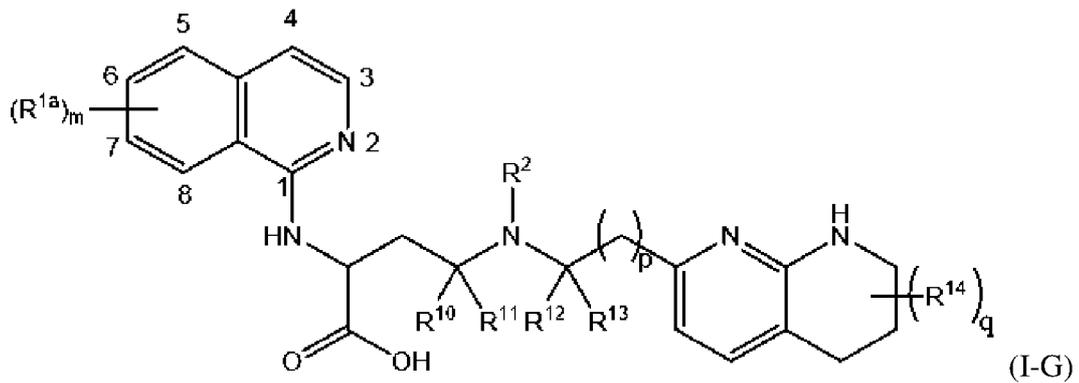
В некоторых вариантах реализации формулы (I-F), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , каждый из R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации формулы (I-F), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , q равен 0. В некоторых вариантах реализации формулы (I-F), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , и/или переменную q , p равен 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах реализации формулы (I-F) R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой водород, p равен 3, q равен 0, и соединение имеет формулу (II-F):



или его соль, где R^{1a} и R^2 являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и положения в хиолиновом кольце являются такими, как указано. Все описания R^{1a} , R^2 и m в отношении формулы (I) в равной степени относятся к формулам (I-F) и (II-F).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), где R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{1a} , указанное соединение имеет формулу (I-G):



или его соль, где R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q и p являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и положения в изохинолиновом кольце являются такими, как указано.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I-G) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «S». В другом варианте реализации предложено соединение формулы (I-G) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «R». Предусмотрены также смеси соединений формулы (I-G), включая рацемические или нерацемические смеси данного соединения, а также смеси двух или более соединений различных химических формул.

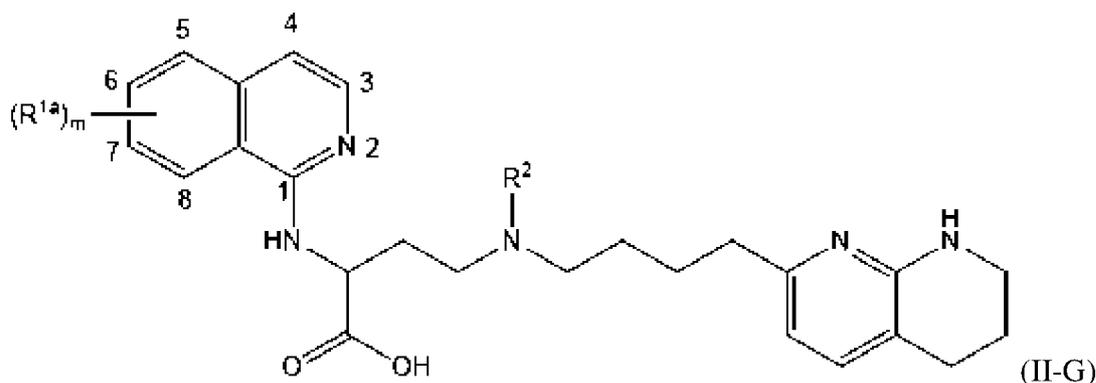
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, $-\text{CN}$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I-G) m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил (который в одном варианте может представлять собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ пергалогеналкил), $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, гидроксид, $-\text{CN}$ или 5-10-членный гетероарил, где указанный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, гидроксид и 5-10-членный гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 0. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 1, и R^{1a} находится в 3-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 1, и R^{1a} находится в 4-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 1, и R^{1a} находится в 5-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 1, и R^{1a} находится в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 1, и R^{1a} находится в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 1, и R^{1a} находится в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 3-положении и в 4-положении. В некоторых

соединения формулы (I-G) m равен 4, и группы R^{1a} находятся в 3-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 4, и группы R^{1a} находятся в 5-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 5, и группы R^{1a} находятся в 3-положении, в 4-положении, в 5-положении, в 6-положении и в 7-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 5, и группы R^{1a} находятся в 3-положении, в 4-положении, в 5-положении, в 6-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 5, и группы R^{1a} находятся в 3-положении, в 4-положении, в 5-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 5, и группы R^{1a} находятся в 3-положении, в 4-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 5, и группы R^{1a} находятся в 4-положении, в 5-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 5, и группы R^{1a} находятся в 3-положении, в 5-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-G) m равен 6, и группы R^{1a} находятся в 3-положении, в 4-положении, в 5-положении, в 6-положении, в 7-положении и в 8-положении. Если присутствует более одной группы R^{1a} , то группы R^{1a} могут быть выбраны независимо. В любом из указанных вариантов реализации соединения формулы (I-G) или его соли, атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , может находиться в конфигурации «S» или в конфигурации «R».

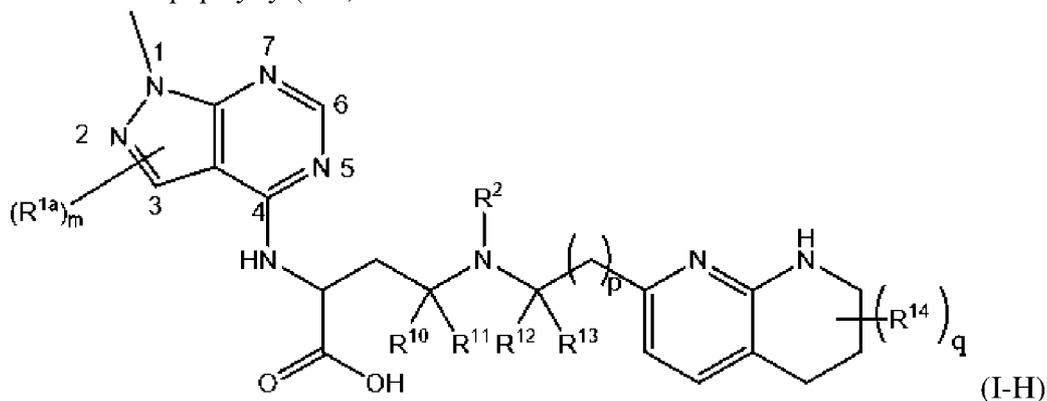
В некоторых вариантах реализации формулы (I-G), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , каждый из R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации формулы (I-G), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , q равен 0. В некоторых вариантах реализации формулы (I-G), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , и/или переменную q , p равен 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах реализации формулы (I-G) R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой водород, p равен 3, q равен 0, и соединение имеет формулу (II-G):



или его соль, где R^{1a} и R^2 являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и положения в изохинолиновом кольце являются такими, как указано. Все описания R^{1a} , R^2 и m в отношении формулы (I) в равной степени относятся к формулам (I-G) и (II-G).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), где R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{1a} , указанное соединение имеет формулу (I-H):



или его соль, где R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q и p являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1 или 2, и положения в 1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидиновом кольце являются такими, как указано.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I-H) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «S». В другом варианте реализации предложено соединение формулы (I-H) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , находится в конфигурации «R». Предусмотрены также смеси соединений формулы (I-H), включая рацемические или нерацемические смеси данного соединения, а также смеси двух или более соединений различных химических формул.

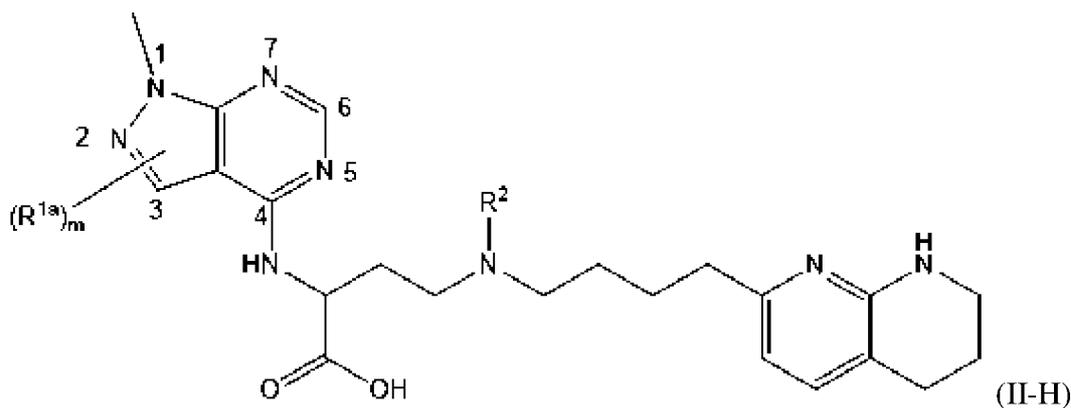
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-H) m равен 0, 1 или 2, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидрокси, $-CN$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидрокси и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I-H) m равен 0, 1 или 2, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил (который в одном варианте может представлять собой C_1-C_6 пергалогеналкил), C_1-C_6 алкокси, гидрокси, $-CN$ или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, гидрокси и 5-10-членный гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-H) m равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-H) m равен 0. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-H) m равен 1, и R^{1a} находится в

3-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-H) m равен 1, и R^{1a} находится в 6-положении. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I-H) m равен 2, и группы R^{1a} находятся в 3-положении и в 6-положении. Если присутствует более одной группы R^{1a} , то группы R^{1a} могут быть выбраны независимо. В любом из указанных вариантов реализации соединения формулы (I-H) или его соли, атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и NH , может находиться в конфигурации «S» или в конфигурации «R».

В некоторых вариантах реализации формулы (I-H), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , каждый из R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации формулы (I-H), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , q равен 0. В некоторых вариантах реализации формулы (I-H), включая варианты реализации, которые описывают переменные R^{1a} и m , и/или переменные R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} , и/или переменную q , p равен 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах реализации формулы (I-H) R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой водород, p равен 3, q равен 0, и соединение имеет формулу (II-H):

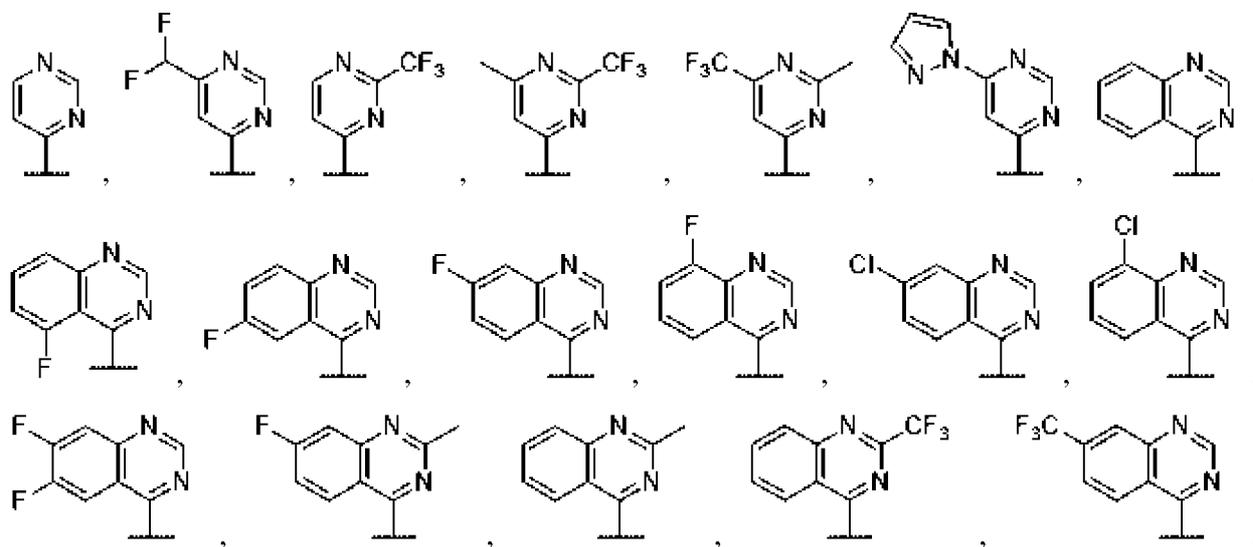


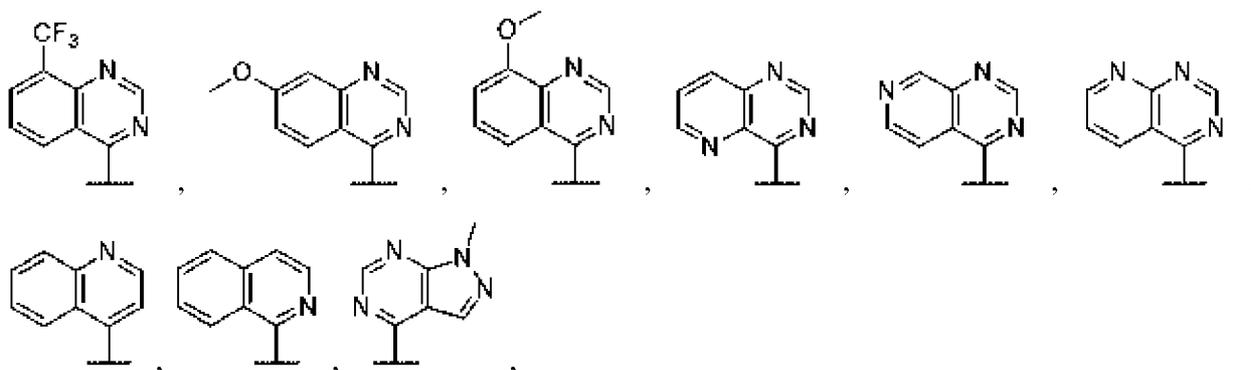
или его соль, где R^{1a} и R^2 являются такими, как описано для формулы (I), m равен 0, 1 или 2, и положения в 1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидиновом кольце являются такими, как указано. Все описания R^{1a} , R^2 и m в отношении формулы (I) в равной степени относятся к формулам (I-H) и (II-H).

Также предложено соединение формулы (I) или (II) или его соль, где R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{1a} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой незамещенный 5-10-членный гетероарил (например, пиридинил, пиримидинил, хиноксалинил, хиназолинил, пиразолопиримидинил, хинолинил, пиридопиримидинил, тиенопиримидинил, пиридинил, пирролопиримидинил, бензотиазолил, изохинолинил, пуринил или бензоксазолил). В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{1a} , которые могут быть одинаковыми или различными, где каждый R^{1a} независимо выбран из галогена (например, фтора, хлора или брома), C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного галогеном (например, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или $S(CH_3)_3$), C_3 - C_6 циклоалкила (например, циклопропила), 5-10-членного гетероарила

(например, пиридирила или пиразолила), C₆-C₁₄ арила (например, фенила), -CN, -OR³ (например, -OCH₃) и -NR⁴R⁵ (например, -N(CH₃)₂). В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой 5-членный гетероарил (например, пиразолил), замещенный 1, 2, 3 или 4 группами R^{1a}, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой 6-членный гетероарил (например, пиридинил, пиримидинил или пиразинил), замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{1a}, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из галогена (например, фтора, хлора или брома), C₃-C₆ циклоалкила (например, циклопропила), 5-6-членного гетероарила (например, пиридирила или пиразолила), C₆-C₁₀ арила (например, фенила), C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного галогеном (например, -CH₃, -CF₃ или C(CH₃)₃), -CN, -OR³ (например, -OCH₃) и -NR⁴R⁵ (например, -N(CH₃)₂). В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой 9-членный гетероарил (например, пирролопиримидинил, тиенопиримидинил, индазолил, индолил или бензоимидазолил), замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{1a}, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой 10-членный гетероарил (например, хиназолинил), замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{1a}, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из галогена (например, фтора или хлора), 5-6-членного гетероарила (например, пиридирила), C₁ алкила, необязательно замещенного галогеном (например, -CH₃ или -CF₃), и -OR³ (например, -OCH₃).

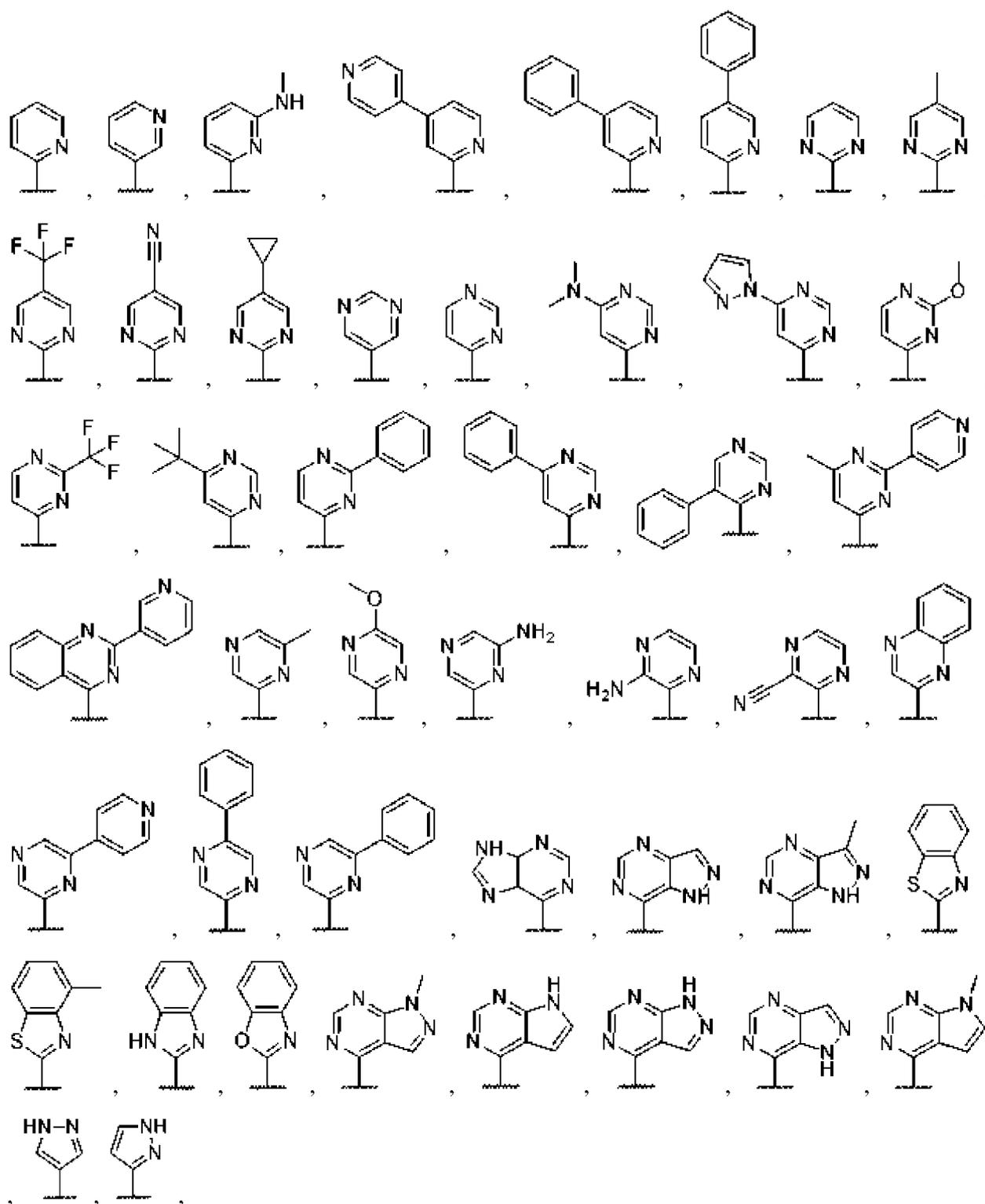
Также предложено соединение формулы (I) или (II) или его соль, где R¹ выбран из группы, состоящей из





и любых вышеуказанных групп, в которых любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия. Также предложено соединение формулы (I) или (II) или его соль, где R¹ выбран из любой из вышеуказанных групп, где один или более атомов водорода заменены на атом(ы) трития. Например, в некоторых вариантах реализации каждый атом водорода, связанный с кольцевым атомом углерода в вышеуказанных группах, может быть заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Каждый атом водорода, связанный с ациклическим атомом углерода в вышеуказанных группах, например, с метильным или метокси-атомом углерода, может быть заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Кроме того, например, вышеуказанные группы могут быть пердейтерированными, если каждый атом водорода заменен на дейтерий, или пертритированными, если каждый атом водорода заменен на тритий. В некоторых вариантах реализации один или более кольцевых атомов углерода в вышеуказанных группах могут быть заменены на ¹³C. Например, в полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода в кольце, напрямую связанном с остальной частью соединения, могут быть заменены на ¹³C. В полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода могут быть заменены на ¹³C в кольце, которое является заместителем или конденсировано с кольцом, связанным с остальной частью соединения. Кроме того, например, каждый кольцевой атом углерода в вышеуказанных группах может быть заменен на ¹³C.

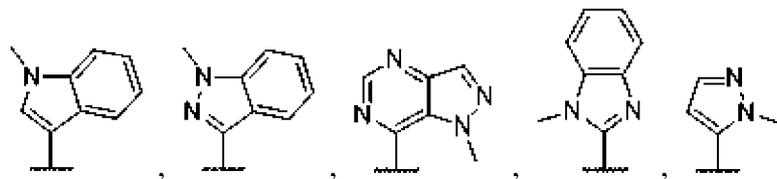
Также предложено соединение формулы (I) или (II) или его соль, где R¹ выбран из группы, состоящей из

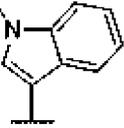
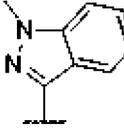
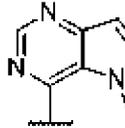
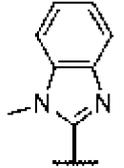
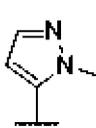


и любых вышеуказанных групп, в которых любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия. Также предложено соединение формулы (I) или (II) или его соль, где R^1 выбран из любой из вышеуказанных групп, где один или более атомов водорода заменены на атом(ы) трития. Например, в некоторых вариантах реализации каждый атом водорода, связанный с кольцевым атомом углерода в вышеуказанных группах, может быть заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Каждый атом водорода, связанный с ациклическим атомом углерода в

вышеуказанных группах, например, с метильным или метокси-атомом углерода, может быть заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Кроме того, например, вышеуказанные группы могут быть пердейтерированными, если каждый атом водорода заменен на дейтерий, или пертритированными, если каждый атом водорода заменен на тритий. В некоторых вариантах реализации один или более кольцевых атомов углерода в вышеуказанных группах могут быть заменены на ^{13}C . Например, в полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода в кольце, напрямую связанном с остальной частью соединения, могут быть заменены на ^{13}C . В полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода могут быть заменены на ^{13}C в кольце, которое является заместителем или конденсировано с кольцом, связанным с остальной частью соединения. Кроме того, например, каждый кольцевой атом углерода в вышеуказанных группах может быть заменен на ^{13}C .

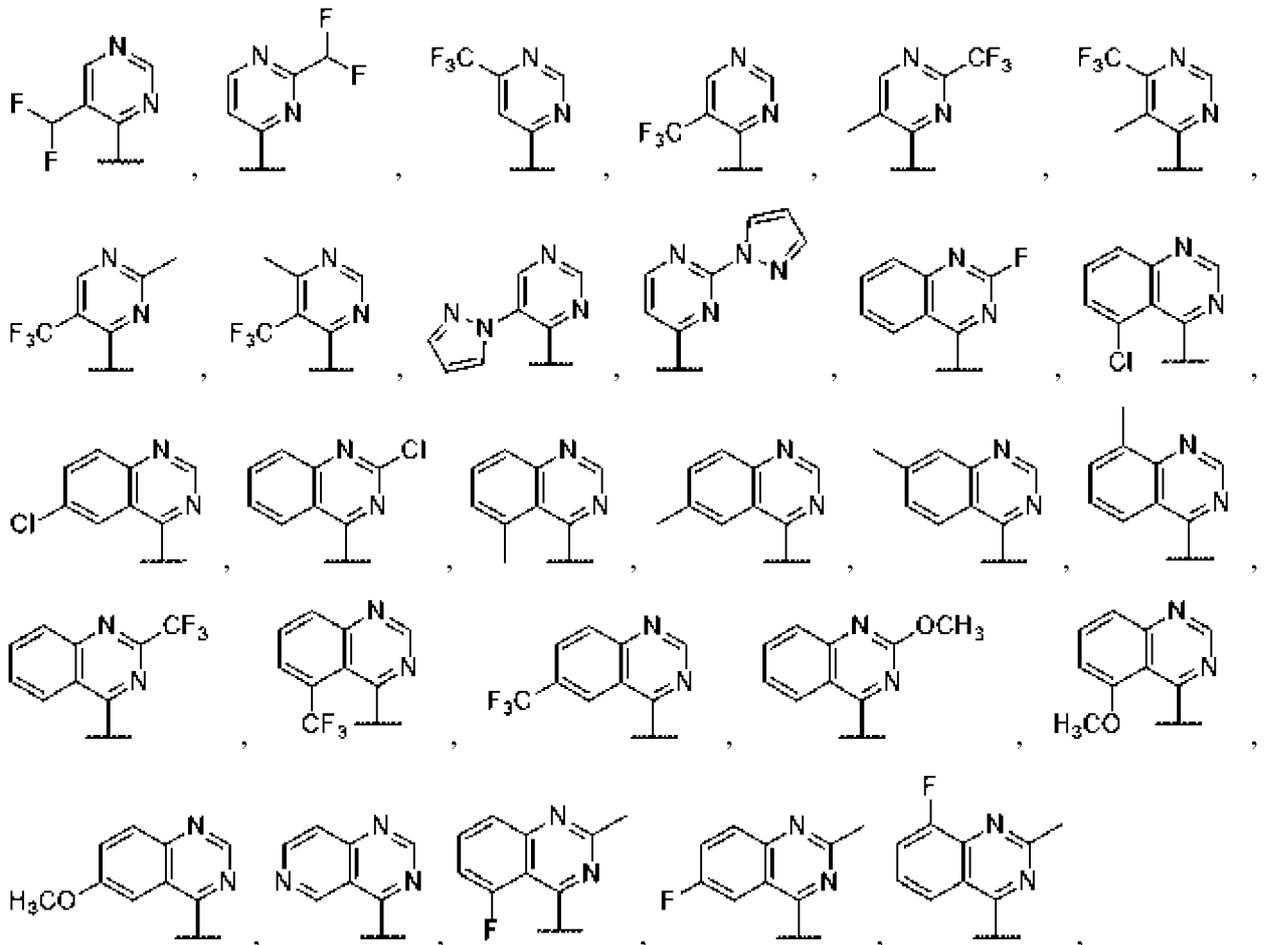
Также предложено соединение формулы (I) или (II) или его соль, где R^1 выбран из



группы, состоящей из , , , , , и любых вышеуказанных групп, в которых любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия. Также предложено соединение формулы (I) или (II) или его соль, где R^1 выбран из любой из вышеуказанных групп, где один или более атомов водорода заменены на атом(ы) трития. Например, в некоторых вариантах реализации каждый атом водорода, связанный с кольцевым атомом углерода в вышеуказанных группах, может быть заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Каждый атом водорода, связанный с ациклическим атомом углерода в вышеуказанных группах, например, с метильным или метокси-атомом углерода, может быть заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Кроме того, например, вышеуказанные группы могут быть пердейтерированными, если каждый атом водорода заменен на дейтерий, или пертритированными, если каждый атом водорода заменен на тритий. В некоторых вариантах реализации один или более кольцевых атомов углерода в вышеуказанных группах могут быть заменены на ^{13}C . Например, в полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода в кольце, напрямую связанном с остальной частью соединения, могут быть заменены на ^{13}C . В полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода могут быть заменены на ^{13}C в кольце, которое является заместителем или

конденсировано с кольцом, связанным с остальной частью соединения. Кроме того, например, каждый кольцевой атом углерода в вышеуказанных группах может быть заменен на ^{13}C .

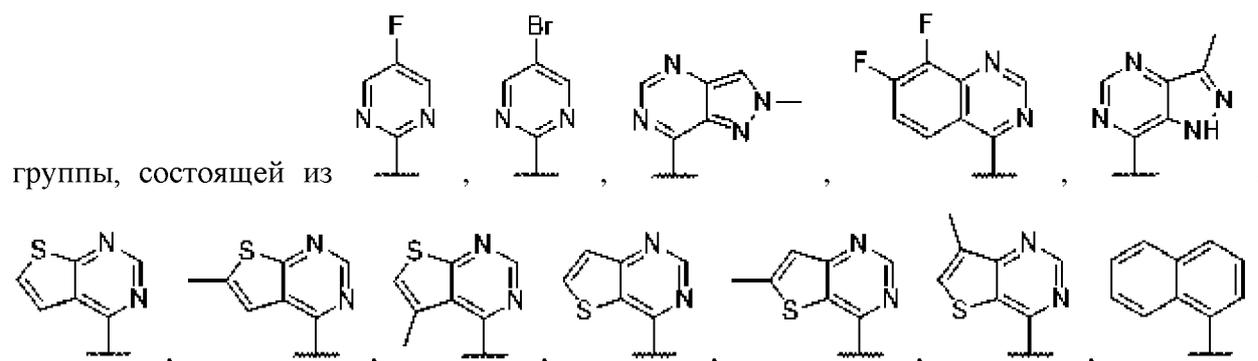
Также предложено соединение формулы (I) или (II) или его соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из



и любых вышеуказанных групп, в которых любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия. Также предложено соединение формулы (I) или (II) или его соль, где R^1 выбран из любой из вышеуказанных групп, где один или более атомов водорода заменены на атом(ы) трития. Например, в некоторых вариантах реализации каждый атом водорода, связанный с кольцевым атомом углерода в вышеуказанных группах, может быть заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Каждый атом водорода, связанный с ациклическим атомом углерода в вышеуказанных группах, например, с метильным или метокси-атомом углерода, может быть заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Кроме того, например, вышеуказанные группы могут быть пердейтерированными, если каждый атом водорода заменен на дейтерий, или пертритированными, если каждый атом водорода заменен на тритий. В некоторых вариантах реализации один или более кольцевых атомов

углерода в вышеуказанных группах могут быть заменены на ^{13}C . Например, в полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода в кольце, напрямую связанном с остальной частью соединения, могут быть заменены на ^{13}C . В полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода могут быть заменены на ^{13}C в кольце, которое является заместителем или конденсировано с кольцом, связанным с остальной частью соединения. Кроме того, например, каждый кольцевой атом углерода в вышеуказанных группах может быть заменен на ^{13}C .

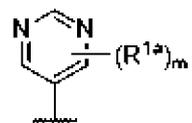
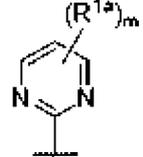
Также предложено соединение формулы (I) или (II) или его соль, где R^1 выбран из

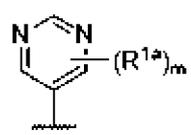
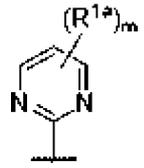


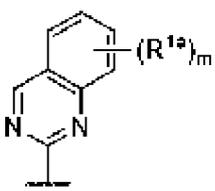
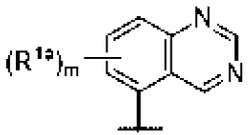
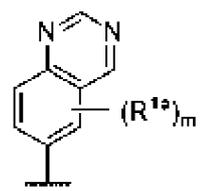
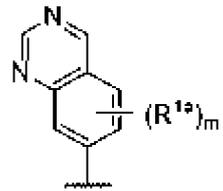
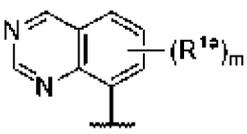
и любых вышеуказанных групп, в которых любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия. Также предложено соединение формулы (I) или (II) или его соль, где R^1 выбран из любой из вышеуказанных групп, где один или более атомов водорода заменены на атом(ы) трития. Например, в некоторых вариантах реализации каждый атом водорода, связанный с кольцевым атомом углерода в вышеуказанных группах, может быть заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Каждый атом водорода, связанный с ациклическим атомом углерода в вышеуказанных группах, например, с метильным или метокси-атомом углерода, может быть заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Кроме того, например, вышеуказанные группы могут быть пердейтерированными, если каждый атом водорода заменен на дейтерий, или пертритированными, если каждый атом водорода заменен на тритий. В некоторых вариантах реализации один или более кольцевых атомов углерода в вышеуказанных группах могут быть заменены на ^{13}C . Например, в полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода в кольце, напрямую связанном с остальной частью соединения, могут быть заменены на ^{13}C . В полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода могут быть заменены на ^{13}C в кольце, которое является заместителем или конденсировано с кольцом, связанным с остальной частью соединения.

Кроме того, например, каждый кольцевой атом углерода в вышеуказанных группах может быть заменен на ^{13}C .

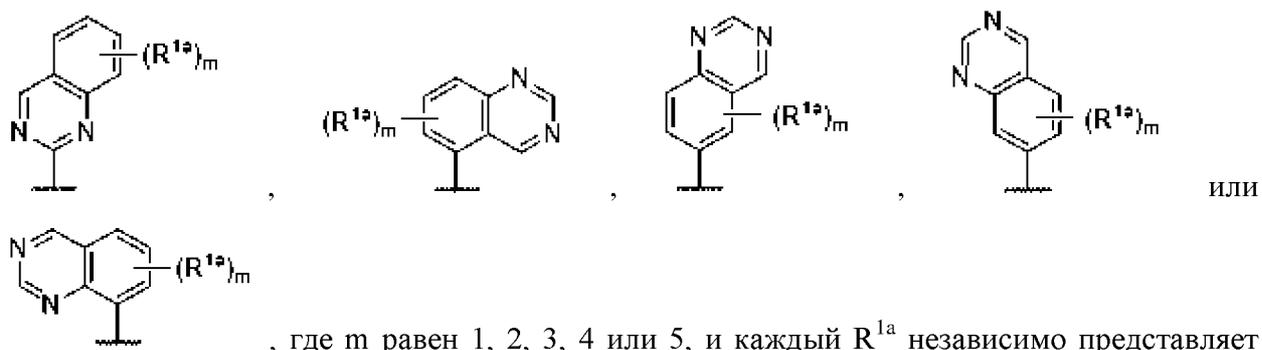
Группы R^1 , описанные в данном документе как фрагменты (изображенные с символом ) , показаны как присоединенные в определенных положениях (например, пиримид-4-ил, хиначолин-4-ил, изохинолин-1-ил), но они также могут быть присоединены через любую другую доступную валентность (например, пиримид-2-ил). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или (II) или его соли R^1

представляет собой  или  , где m равен 0, 1, 2 или 3, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидрокси, $-\text{CN}$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидрокси и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I)

или (II) или его соли R^1 представляет собой  или  , где m равен 1, 2 или 3, и каждый R^{1a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидрокси, $-\text{CN}$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидрокси и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В другом варианте реализации R^1 представляет собой

 ,  ,  ,  или  , где m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и каждый R^{1a} , если это применимо,

независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидрокси, $-\text{CN}$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидрокси и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I) или (II) или его соли R^1 представляет собой



собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, $-CN$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием. В дополнительном варианте таких вариантов реализации каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил (который в одном варианте может представлять собой C_1-C_6 пергалогеналкил), C_1-C_6 алкокси, гидроксид, $-CN$ или 5-10-членный гетероарил, где указанный C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, гидроксид и 5-10-членный гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) или (II-H) или его соли R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} . В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой: галоген (например, фтор); C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный галогеном (например, циклобутил, необязательно замещенный фтором); 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом (например, пирозолил, необязательно замещенный метилом); $-S(O)_2R^3$; $-NR^4R^5$; $-NR^3C(O)R^4$; оксо; или $-OR^3$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой: галоген (например, фтор); C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный галогеном (например, циклобутил, необязательно замещенный фтором); 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом (например, пирозолил, необязательно замещенный метилом); 3-12-членный гетероциклил, необязательно замещенный галогеном (например, оксетанил, необязательно замещенный фтором), $-S(O)_2R^3$; $-NR^4R^5$; $-NR^3C(O)R^4$; оксо; или $-OR^3$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой $-OR^3$, где R^3 представляет собой: водород; C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном (например, метил, этил, дифторметил, $-CH_2CHF_2$ и $-CH_2CF_3$); C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный галогеном (например, циклопропил, замещенный фтором); C_6-C_{14} арил, необязательно замещенный галогеном (например, фенил, необязательно замещенный фтором); или 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном или C_1-C_6 алкилом (например,

пиридинил, необязательно замещенный фтором или метилом). В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный и галогеном, и группой OR^3 . В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой *n*-пропил, замещенный и галогеном, и алкокси-группой (например, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{F})\text{CH}_2\text{OCH}_3$). В некоторых вариантах реализации, в которых R^2 указан как необязательно замещенный группой R^{2a} , фрагмент R^2 является незамещенным. В некоторых вариантах реализации, в которых R^2 указан как необязательно замещенный группой R^{2a} , фрагмент R^2 замещен одной группой R^{2a} . В некоторых вариантах реализации, в которых R^2 указан как необязательно замещенный группой R^{2a} , фрагмент R^2 замещен 2-6, или 2-5, или 2-4, или 2-3 фрагментами R^{2a} , которые могут быть одинаковыми или различными.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) или (II-H) или его соли R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} . В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой: галоген (например, фтор); $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, необязательно замещенный галогеном (например, циклобутил, необязательно замещенный фтором); 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом (например, пиразолил, необязательно замещенный метилом); $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$; $-\text{NR}^4\text{R}^5$; $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$; оксо; или $-\text{OR}^3$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой: галоген (например, фтор); $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, необязательно замещенный галогеном (например, циклобутил, необязательно замещенный фтором); 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом (например, пиразолил, необязательно замещенный метилом); 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном (например, оксетанил, необязательно замещенный фтором); $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$; $-\text{NR}^4\text{R}^5$; $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$; оксо; или $-\text{OR}^3$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой: галоген (например, фтор); $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, необязательно замещенный галогеном (например, циклобутил, необязательно замещенный фтором); $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил (например, фенил); 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом (например, тиазолил или пиразолил, необязательно замещенный метилом); 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном или оксо-группой (например, R^{2a} представляет собой: оксетанил, необязательно замещенный фтором; тетрагидрофуранил; пирролидинил, необязательно замещенный оксо-группой, морфолинил, необязательно замещенный оксо-группой; или диоксанил); $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$; $-\text{NR}^4\text{R}^5$; $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$; оксо; $-\text{OR}^3$; или $-\text{CN}$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный группой $-\text{OR}^3$, где R^3 представляет собой: водород; $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный галогеном (например, метил, этил, дифторметил, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$); $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, необязательно замещенный галогеном

(например, циклопропил, замещенный фтором); C₆-C₁₄ арил, необязательно замещенный галогеном (например, фенил, необязательно замещенный фтором); или 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном или C₁-C₆ алкилом (например, пиридинил, необязательно замещенный фтором или метилом). В некоторых вариантах реализации R² представляет собой -CH₂CH₂OCH₃. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный и галогеном, и группой OR³. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой *n*-пропил, замещенный и галогеном, и алкокси-группой (например, -CH₂CH(F)CH₂OCH₃). В некоторых вариантах реализации, в которых R² указан как необязательно замещенный группой R^{2a}, фрагмент R² является незамещенным. В некоторых вариантах реализации, в которых R² указан как необязательно замещенный группой R^{2a}, фрагмент R² замещен одной группой R^{2a}. В некоторых вариантах реализации, в которых R² указан как необязательно замещенный группой R^{2a}, фрагмент R² замещен 2-6, или 2-5, или 2-4, или 2-3 фрагментами R^{2a}, которые могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный двумя группами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными (например, двумя группами фтора). В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный двумя группами -OR³, которые могут быть одинаковыми или различными (например, двумя группами -ОН, одной группой -ОН и одной группой -OCH₃, или двумя группами -OCH₃). В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одной группой галогена (например, фтором) и одной группой -OR³ (например, -ОН или -OCH₃). В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный двумя группами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными (например, двумя группами фтора), и одной группой -OR³ (например, -ОН или -OCH₃). В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одной группой галогена (например, фтором) и двумя группами -OR³, которые могут быть одинаковыми или различными (например, двумя группами -ОН, одной группой -ОН и одной группой -OCH₃, или двумя группами -OCH₃).

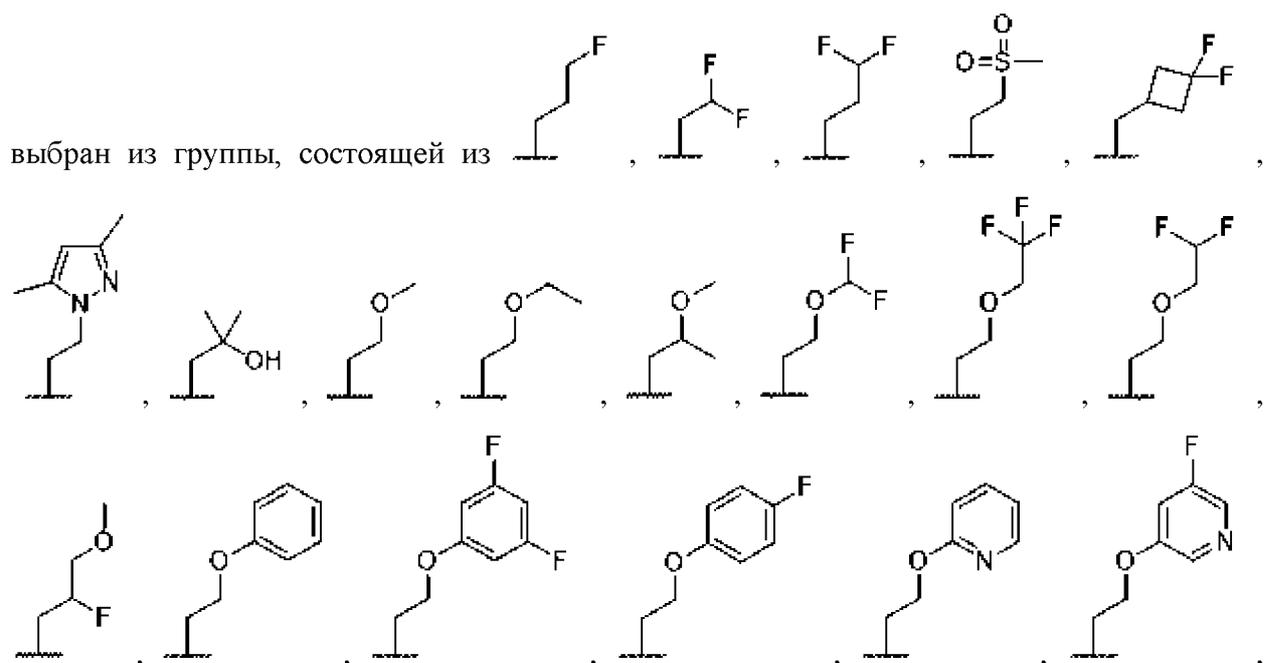
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) или (II-H) или его соли R² представляет собой C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{2b}. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₃-C₆ циклоалкил, замещенный 1 или 2 фрагментами R^{2b}, которые могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₃-C₄ циклоалкил, необязательно замещенный галогеном (например, незамещенный циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный фтором). В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₃-C₄ циклоалкил, необязательно замещенный атомом(ами) дейтерия или трития. Например, в некоторых вариантах реализации каждый атом водорода, связанный с кольцевым атомом углерода в вышеуказанных группах, может быть заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Каждый атом водорода,

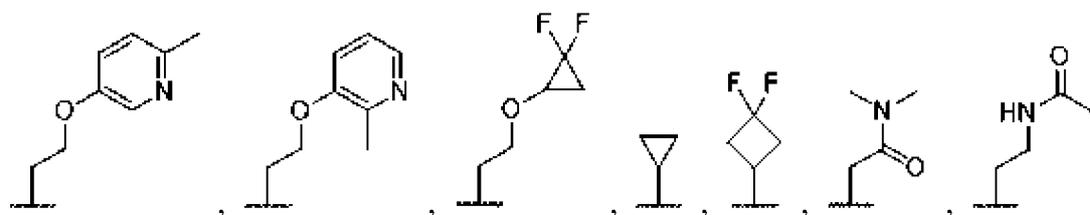
связанный с ациклическим атомом углерода в вышеуказанных группах, например, с метильным или метокси-атомом углерода, может быть заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Кроме того, например, вышеуказанные группы могут быть perdeйтерированными, если каждый атом водорода заменен на дейтерий, или пертритированными, если каждый атом водорода заменен на тритий. В некоторых вариантах реализации один или более кольцевых атомов углерода в вышеуказанных группах могут быть заменены на ^{13}C . Например, в полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода в кольце, напрямую связанном с остальной частью соединения, могут быть заменены на ^{13}C . В полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода могут быть заменены на ^{13}C в кольце, которое является заместителем или конденсировано с кольцом, связанным с остальной частью соединения. Кроме того, например, каждый кольцевой атом углерода в вышеуказанных группах может быть заменен на ^{13}C .

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) или (II-H) или его соли R^2 представляет собой водород.

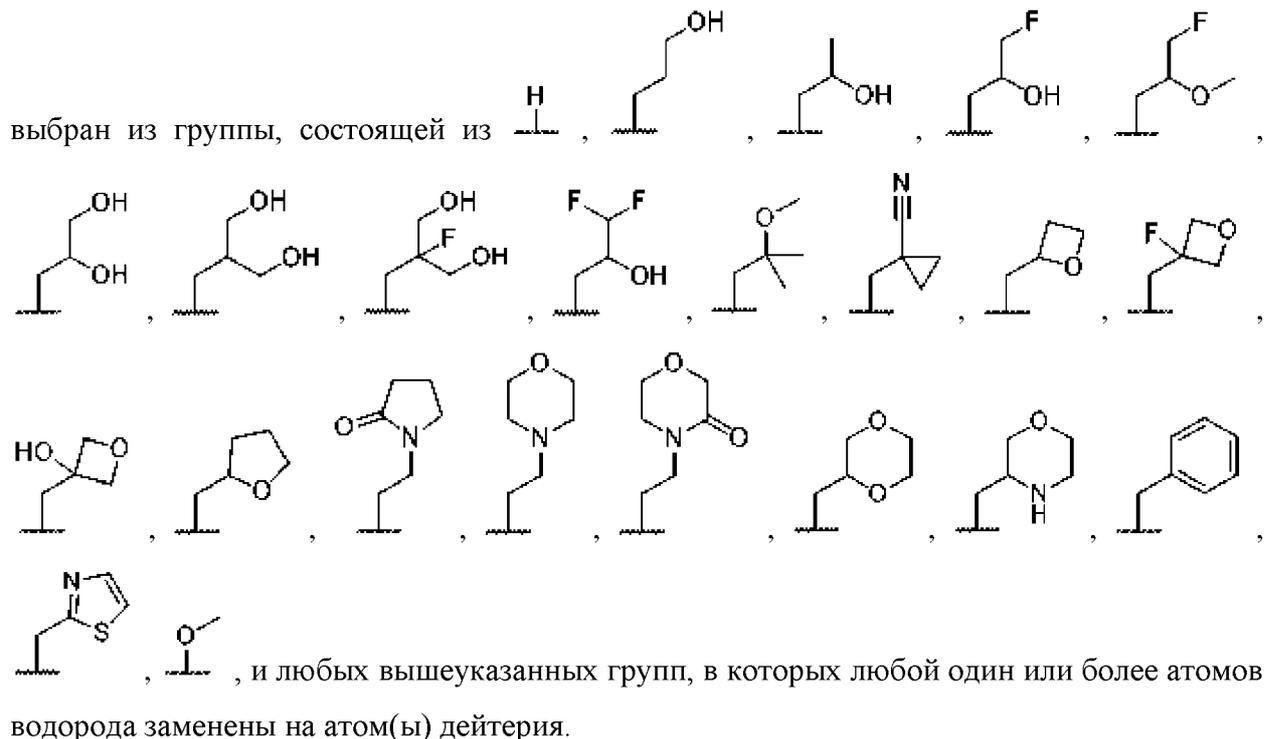
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) или (II-H) или его соли R^2 представляет собой $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} . В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-\text{OCH}_3$.

Также предложено соединение формулы (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) или (II-H) или его соль, где R^2

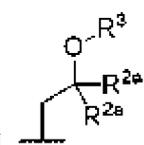



 , и любых вышеуказанных групп, в которых любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия.

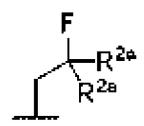
Также предложено соединение формулы (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) или (II-H) или его соль, где R^2

выбран из группы, состоящей из 
 , и любых вышеуказанных групп, в которых любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия.

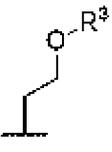
Также предложено соединение формулы (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) или (II-H) или его соль, где R^2

представляет собой 
 , где R^3 и каждый R^{2a} являются такими, как описано для формулы (I).

Также предложено соединение формулы (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) или (II-H) или его соль, где R^2

представляет собой 
 , где каждый R^{2a} является таким, как описано для формулы (I).

Также предложено соединение формулы (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) или (II-H) или его соль, где R^2

представляет собой , где R^3 является таким, как описано для формулы (I).

В одном варианте реализации формулы (I) тетрагидрофталиридиновая группа является дизамещенной дейтерием в 2-положении.

В одном аспекте предложено соединение формулы (I) или его соль (включая его фармацевтически приемлемую соль), причем указанное соединение или его соль имеет один или более из следующих структурных признаков («SF»):

(SFI) p равен 3;

(SFII) каждый R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} представляет собой водород;

(SFIII) R^1 представляет собой:

(A) незамещенный 5-10-членный гетероарил;

(B) 5-10-членный гетероарил, замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{1a} , которые могут быть одинаковыми или различными;

причем указанный 5-10-членный гетероарил по пункту (III)(A) и (III)(B) представляет собой:

(i) пиридинил;

(ii) пиримидинил;

(iii) хиноксалинил;

(iv) хиназолинил;

(v) пиразолопиримидинил;

(vi) хинолинил;

(vii) пиридопиримидинил;

(viii) тиенопиримидинил;

(ix) пуринил;

(x) пирролопиримидинил;

(xi) бензоксазолил;

(xii) бензотиазолил;

(xiii) изохинолинил;

(xiv) индолил;

(xv) бензимидазолил;

(xvi) пиразинил;

(xvii) индазолил; или

(xviii) пиразолил;

(C) незамещенный нафталенил; или

(D) нафталенил, замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{1a} , которые могут быть одинаковыми или различными;

(SFIV) каждый R^{1a} представляет собой:

- (A) галоген, такой как фтор, хлор или бром;
- (B) C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном, такой как $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или $C(CH_3)_3$;
- (C) C_3 - C_6 циклоалкил, такой как циклопропил;
- (D) 5-10-членный гетероарил, такой как пиридинил или пиразолил;
- (E) C_6 - C_{14} арил, такой как фенил;
- (F) $-CN$;
- (G) $-OR^3$, такой как $-OCH_3$; или
- (H) $-NR^4R^5$, такой как $-N(CH_3)_2$;

(SFV) R^2 представляет собой:

- (A) незамещенный C_1 - C_6 алкил, такой как C_1 - C_2 алкил;
- (B) C_1 - C_6 алкил, такой как C_1 - C_2 алкил, каждый из которых замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{2a} , которые могут быть одинаковыми или различными;
- (C) незамещенный $-O-C_1-C_6$ алкил, такой как $-O-C_1-C_2$ алкил;
- (D) $-O-C_1-C_6$ алкил, такой как $-O-C_1-C_2$ алкил, каждый из которых замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{2a} , которые могут быть одинаковыми или различными;
- (E) незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, такой как циклопропил или циклобутил; или
- (F) C_3 - C_6 циклоалкил, такой как циклопропил или циклобутил, каждый из которых замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{2b} , которые могут быть одинаковыми или различными;

и

(SFVI) R^{2a} представляет собой:

- (A) галоген, такой как фтор;
- (B) C_3 - C_8 циклоалкил, такой как циклопропил или циклобутил, каждый из которых необязательно замещен галогеном;
- (C) 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, такой как пиразолил, замещенный метилом;
- (D) 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном или оксо-группой, такой как оксетанил, необязательно замещенный фтором, незамещенный тетрагидрофуранил, пирролидинил, замещенный оксо-группой, незамещенный морфолинил, морфолинил, замещенный оксо-группой, или диоксанил;
- (E) $-S(O)_2R^3$, такой как $-S(O)_2CH_3$;
- (F) $-C(O)NR^4R^5$, такой как $-C(O)N(CH_3)_2$;
- (G) $-NR^3C(O)R^4$, такой как $-NHC(O)CH_3$; или
- (H) $-OR^3$, где R^3 представляет собой:
 - (i) водород;
 - (ii) $-CH_3$;
 - (iii) $-CH_2CH_3$;
 - (iv) $-CH_2CHF_2$;
 - (v) $-CH_2CF_3$;

- (vi) фенил, замещенный 0-2 группами фтора; или
- (vii) пиридинил, замещенный 0-1 метильной группой.

Следует понимать, что соединения формулы (I) или любые их варианты, описанные в данном документе, или их соли в одном варианте реализации могут иметь любой один или более структурных признаков, указанных выше. Например, соединения формулы (I) или любые их варианты, описанные в данном документе, или их соли в одном варианте реализации могут иметь следующие структурные признаки: один, или два, или три, или все (SFI), (SFII), (SFIII) и (SFV). В одном таком примере соединение формулы (I) или любые его варианты, описанные в данном документе или их соли в одном варианте реализации могут иметь следующие структурные признаки: (SFI) и любой один, или два, или все (SFII), (SFIII) и (SFV) или любые их подварианты реализации. В одном таком примере соединение формулы (I) или любые его варианты, описанные в данном документе или их соли в одном варианте реализации могут иметь следующие структурные признаки: (SFII) и любой один, или два, или все (SFI), (SFIII) и (SFV) или любые их подварианты реализации. В одном таком примере соединение формулы (I) или любые его варианты, описанные в данном документе или их соли в одном варианте реализации могут иметь следующие структурные признаки: (SFIII) и любой один, или два, или все (SFI), (SFII) и (SFV) или любые их подварианты реализации. В одном таком примере соединение формулы (I) или любые его варианты, описанные в данном документе или их соли в одном варианте реализации могут иметь следующие структурные признаки: (SFV) и любой один, или два, или все (SFI), (SFII) и (SFIII) или любые их подварианты реализации. Следует понимать, что подварианты реализации структурных признаков также образом можно комбинировать любым образом. Несмотря на то, что ниже указаны конкретные комбинации структурных признаков, следует понимать, что предусмотрены все и каждая комбинация признаков. В одном аспекте данного варианта применимы (SFI) и (SFII). В другом варианте применимы (SFI) и (SFIII). В другом варианте применимы (SFI) и (SFV). В другом варианте применимы (SFII) и (SFIII). В другом варианте применимы (SFII) и (SFV). В другом варианте применимы (SFIII) и (SFV). В другом варианте применимы (SFI), (SFII) и (SFIII). В другом варианте применимы (SFI), (SFII) и (SFV). В другом варианте применимы (SFI), (SFIII) и (SFV). В другом варианте применимы (SFII), (SFIII) и (SFV). Следует понимать, что применим каждый подвариант структурных признаков. Например, (SFIII) представляет собой (SFIII)(A)(i), (SFIII)(A)(ii), (SFIII)(A)(iii), (SFIII)(A)(iv), (SFIII)(A)(v), (SFIII)(A)(vi), (SFIII)(A)(vii), (SFIII)(A)(viii), (SFIII)(A)(ix), (SFIII)(A)(x), (SFIII)(A)(xi), (SFIII)(A)(xii), (SFIII)(A)(xiii), (SFIII)(A)(xiv), (SFIII)(A)(xv), (SFIII)(A)(xvi), (SFIII)(A)(xvii), (SFIII)(A)(xviii), (SFIII)(B)(i), (SFIII)(B)(ii), (SFIII)(B)(iii), (SFIII)(B)(iv), (SFIII)(B)(v), (SFIII)(B)(vi), (SFIII)(B)(vii), (SFIII)(B)(viii), (SFIII)(B)(ix), (SFIII)(B)(x), (SFIII)(B)(xi), (SFIII)(B)(xii), (SFIII)(B)(xiii), (SFIII)(B)(xiv), (SFIII)(B)(xv), (SFIII)(B)(xvi), (SFIII)(B)(xvii), (SFIII)(B)(xviii), (SFIII)(C) или (SFIII)(D). В одном аспекте данного варианта (SFV) представляет собой (SFV)(A), (SFV)(B), (SFV)(C), (SFV)(D), (SFV)(E) или (SFV)(F).

другом варианте применимы (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(v), (SFIV)(B), (SFV)(B) и (SFVI)(H)(vii). В другом варианте применимы (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(viii), (SFIV)(B), (SFV)(B) и (SFVI)(H)(vii). В другом варианте применимы (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(x), (SFIV)(B), (SFV)(B) и (SFVI)(H)(vii). В другом варианте применимы (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xii), (SFIV)(B), (SFV)(B) и (SFVI)(H)(vii). В другом варианте применимы (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xiv), (SFIV)(B), (SFV)(B) и (SFVI)(H)(vii). В другом варианте применимы (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xv), (SFIV)(B), (SFV)(B) и (SFVI)(H)(vii). В другом варианте применимы (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvii), (SFIV)(B), (SFV)(B) и (SFVI)(H)(vii). В другом варианте применимы (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xviii), (SFIV)(B), (SFV)(B) и (SFVI)(H)(vii).

Любые варианты или комбинации, перечисленные в данном документе для соединений формулы (I), также применимы к формуле (A), с добавлением любых возможных комбинаций R^{15} и R^{16} .

Иллюстративные соединения представлены на Фиг. 1.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из соединений № 1-66 на Фиг. 1, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соль соединения, выбранного из соединений № 1-66 на Фиг. 1, или его стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из соединений № 1-147, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соль соединения, выбранного из соединений № 1-147, или его стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из соединений № 1-665, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соль соединения, выбранного из соединений № 1-665, или его стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из соединений № 1-780, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соль соединения, выбранного из соединений № 1-780, или его стереоизомер.

В одном варианте соединения, подробно описанное в настоящем документе, выбрано из группы, состоящей из:

4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановой кислоты;

2-((6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(метилсульфонил)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-феноксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((3,3-дифторпропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((3-фторпропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-фтор-3-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-фтор-3-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((3,3-дифторциклобутил)метил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

2-(изохинолин-1-иламино)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(дифторметокси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хинолин-4-иламино)бутановой кислоты;

2-((7-хлорхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

2-((8-хлорхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

2-(хиназолин-4-иламино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты;

2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-(4-фторфеноксипропил)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((3-фторпропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метоксихиназолин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((3-фторпропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((8-метоксихиназолин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(3,5-дифторфенокс)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

2-((8-хлорхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-(2,2-дифторэтокс)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)(2-(2,2,2-трифторэтокс)этил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-этокс)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)бутановой кислоты;

2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-ацетамидоэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты; и

4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановой кислоты.

В другом варианте соединения, подробно описанное в настоящем документе, выбрано из группы, состоящей из:

2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановой кислоты;

2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-гидроксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

2-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2,2-дифторэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(метилсульфонил)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановой кислоты;

2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(метилсульфонил)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-фтор-3-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-(метилсульфонил)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

2-((6-(1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-фтор-3-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-фтор-3-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-фтор-3-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-феноксизтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановой кислоты;

4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-феноксизтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2,2-дифторэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2,2-дифторэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2,2-дифторэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2,2-дифторэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(4-фторфенокс)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

2-((6-(1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-фтор-3-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((2-фтор-3-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((оксетан-2-илметил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

4-((3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты;

2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((3,3-дифторпропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((3,3-дифторпропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((3,3-дифторпропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((3-фторпропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((3-фторпропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановой кислоты;

2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(4-фторфенокси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановой кислоты;

4-((2,2-дифторэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты;

4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты;

2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты; и

4-((3-фтороксетан-3-ил)метил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты.

В некоторых вариантах реализации предложена композиция, такая как фармацевтическая композиция, и указанная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из одного или более соединений № 1-66 на Фиг. 1, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации указанная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из соли одного или более соединений № 1-66. В одном аспекте указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию, которая дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации предложена композиция, такая как фармацевтическая композиция, и указанная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из одного или более соединений № 1-147, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации указанная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из соли одного или более соединений № 1-147. В одном аспекте указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию, которая дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации предложена композиция, такая как фармацевтическая композиция, и указанная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из одного или более соединений № 1-665, или его стереоизомер

(включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации указанная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из соли одного или более соединений № 1-665. В одном аспекте указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию, которая дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации предложена композиция, такая как фармацевтическая композиция, и указанная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из одного или более соединений № 1-780, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации указанная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из соли одного или более соединений № 1-780. В одном аспекте указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию, которая дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

Данное изобретение включает также все соли соединений, описанных в данном документе, такие как фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение также включает любые или все стереохимические формы, включая любые энантиомерные или диастереомерные формы, и любые таутомеры или другие формы описанных соединений. Если в химической структуре или названии в явном виде не указана стереохимия, то такая структура или название включает все возможные стереоизомеры изображенного соединения. Кроме того, если изображена конкретная стереохимическая форма, то следует понимать, что другие стереохимические формы также описаны и предусмотрены данным изобретением. В настоящее изобретение включены также все формы соединений, такие как кристаллические или некристаллические формы соединений. Также следует понимать, что данное описание включает пролекарства, сольваты и метаболиты предложенных соединений. Предусмотрены также композиции, содержащие соединение по данному изобретению, такие как композиции по существу чистого соединения, включая его конкретную стереохимическую форму. Данное изобретение включает также композиции, содержащие смесь соединений по данному изобретению в любом соотношении, включая смеси двух или более стереохимических форм соединения по данному изобретению в любом соотношении, такие как рацемические, нерацемические, энантиомерно обогащенные и скалемические смеси соединений. Если в соединении присутствует один или более фрагментов третичного амина, то предложены и описаны также N-оксиды.

Соединения, описанные в данном документе, являются ингибиторами интегрин $\alpha\upsilon\beta6$. В некоторых случаях желательно, чтобы соединение ингибировало другие интегрины, помимо интегрин $\alpha\upsilon\beta6$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\upsilon\beta6$ и один или более из интегринов $\alpha\upsilon\beta1$, $\alpha\upsilon\beta3$, $\alpha\upsilon\beta5$, $\alpha2\beta1$, $\alpha3\beta1$, $\alpha6\beta1$, $\alpha7\beta1$ и $\alpha11\beta1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\upsilon\beta6$ и интегрин $\alpha\upsilon\beta1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\upsilon\beta6$, интегрин $\alpha\upsilon\beta3$ и интегрин $\alpha\upsilon\beta5$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует

интегрин $\alpha\nu\beta 6$ и интегрин $\alpha 2\beta 1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 6$, интегрин $\alpha 2\beta 1$ и интегрин $\alpha 3\beta 1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 6$ и интегрин $\alpha 6\beta 1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 6$ и интегрин $\alpha 7\beta 1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 6$ и интегрин $\alpha 11\beta 1$.

В некоторых случаях желательно избегать ингибирования других интегринов. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение является селективным ингибитором интегрин $\alpha\nu\beta 6$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение по существу не ингибирует интегрин $\alpha 4\beta 1$, $\alpha\nu\beta 8$ и/или $\alpha 2\beta 3$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha 4\beta 1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 8$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha 2\beta 3$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 8$ и интегрин $\alpha 4\beta 1$.

Данное изобретение также предусматривает формы соединений с изотопной меткой и/или изотопно обогащенные формы соединений, описанных в данном документе. Соединения по данному изобретению могут содержать неприродные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов, образующих эти соединения. В некоторых вариантах реализации соединение имеет изотопную метку, например, соединение формулы (I) с изотопной меткой или его варианты, описанные в настоящем документе, в которых один или более атомов заменены на изотоп того же элемента. Примеры изотопов, которые можно внедрять в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Внедрение более тяжелых изотопов, таких как дейтерий (^2H или D), может давать определенное терапевтическое преимущество благодаря более высокой метаболической стабильности, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или снижение необходимых доз, и поэтому это может быть предпочтительным в некоторых случаях. В данном контексте каждый случай замены водорода на дейтерий также является описанием замены указанного водорода на тритий. В данном контексте каждый случай обогащения, замещения или замены атома на соответствующий изотоп указанного атома включает степени изотопного обогащения, имеющие одно из следующих значений: примерно 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или 100%, или в диапазоне между любыми двумя вышеуказанными процентными значениями.

Соединения по данному изобретению с изотопной меткой могут быть, в общем, получены стандартными способами и технологиями, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в

сопроводительных примерах, с использованием подходящих реагентов с изотопной меткой вместо соответствующих реагентов без метки.

В различных вариантах реализации для каждого соединения, названного или изображенного в данном контексте, в явном виде описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в соответствии со следующим описанием. Например, описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых группы, соответствующие структурным переменным R^1 и R^{1a} , могут быть независимо дейтерированными, например, структурные переменные R^1 и R^{1a} могут быть пердейтерированными, так что каждый атом водорода в них может быть независимо заменен на дейтерий. Дополнительно описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых один или более атомов водорода в группе, соответствующей структурной переменной R^1 , но не в необязательном заместителе R^{1a} , могут быть независимо заменены на дейтерий. Например, описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых каждый атом водорода, связанный с кольцом в группе, соответствующей R^1 , но не в необязательном заместителе R^{1a} , может быть заменен на дейтерий. Также описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых один или более атомов водорода в R^{1a} могут быть независимо заменены на дейтерий, например, каждый атом водорода в группе, соответствующей R^{1a} , может быть заменен на дейтерий.

Дополнительно описаны, например, соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых группы, соответствующие структурным переменным R^2 и R^{2a} , могут быть независимо дейтерированными, например, структурные переменные R^2 и R^{2a} могут быть пердейтерированными, так что каждый атом водорода в них может быть независимо заменен на дейтерий. Также описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых один или более атомов водорода в группе, соответствующей R^2 , но не в необязательном заместителе R^{2a} , могут быть независимо заменены на дейтерий. Дополнительно описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых каждый атом водорода в 1-положении R^2 , у атома углерода, связывающего R^2 с остальной частью соединения, может быть независимо заменен на дейтерий. Например, для названных соединений, содержащих фрагмент $-CH_2CH_2CH_2F$, соответствующий R^2 , также описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых R^2 представляет собой $-CD_2CH_2CH_2F$; для названных соединений, содержащих фрагмент $-CH_2$ -циклопропил, соответствующий R^2 , также описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых R^2 представляет собой $-CD_2$ -циклопропил; и т.п. Описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых каждый атом водорода в группе, соответствующей R^{2a} , может быть независимо заменен на дейтерий. Например, для каждого соединения, в котором R^{2a} представляет собой $-OCH_3$, также описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых R^{2a} может представлять собой $-OCD_3$; для каждого соединения, в котором R^{2a} представляет собой $-N(CH_3)_2$, описаны также соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых

R^{2a} может представлять собой $-N(CD_3)_2$; и т.п. Дополнительно описаны соединения, в которых 1-положение группы R^2 может быть дидейтерированным, и каждый атом водорода в группе, соответствующей R^{2a} , может быть заменен на дейтерий.

Также описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и каждый R^{14} являются независимо дейтерированными. Например, описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых R^{10} , R^{11} представляют собой дейтерий, или R^{12} , R^{13} представляют собой дейтерий, или все R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой дейтерий. Дополнительно описаны соединения, в которых R^{14} представляет собой дейтерий, и R^{14} замещает тетрагидронафтиридин-2-ильную группу в 3-положении, в 4-положении или в 3- и 4-положениях. Также описаны соединения, в которых R^{14} представляет собой дейтерий, и каждый R^{14} независимо замещает каждый атом водорода в тетрагидронафтиридин-2-ильной группе в 5-положении, в 6-положении, в 7-положении, в 5- и 6-положениях, в 5- и 7-положениях, в 6- и 7-положениях или в 5-, 6- и 7-положениях, например, 7-положение может быть замещено двумя атомами дейтерия.

В некоторых вариантах реализации описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых: каждый кольцевой атом водорода в R^1 может быть заменен на дейтерий; 1-положение группы R^2 может быть дидейтерированным; и R^{2a} может быть пердейтерированным. Описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых каждый кольцевой атом водорода в группе R^1 может быть заменен на дейтерий. Описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых: каждый кольцевой атом водорода в R^1 может быть заменен на дейтерий; 1-положение группы R^2 может быть дидейтерированным; R^{2a} может быть пердейтерированным; R^{12} и R^{13} могут представлять собой дейтерий; и 7-положение тетрагидронафтиридин-2-ильной группы может быть дидейтерированным. Описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых: каждый кольцевой атом водорода в группе R^1 может быть заменен на дейтерий; и каждый атом водорода в группе R^{2a} может быть независимо заменен на дейтерий. Описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых: каждый кольцевой атом водорода в R^1 может быть заменен на дейтерий; 1-положение группы R^2 может быть дидейтерированным; R^{2a} может быть пердейтерированным; и R^{12} и R^{13} могут представлять собой дейтерий. Описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых: R^1 и R^{1a} могут быть пердейтерированными; 1-положение группы R^2 может быть дидейтерированным; R^{2a} может быть пердейтерированным; R^{12} и R^{13} могут представлять собой дейтерий; и 7-положение тетрагидронафтиридин-2-ильной группы может быть дидейтерированным. Описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых: каждый кольцевой атом водорода в R^1 может быть заменен на дейтерий; 1-положение группы R^2 может быть дидейтерированным; R^{2a} может быть пердейтерированным; и R^{12} и R^{13} могут представлять собой дейтерий.

В некоторых вариантах реализации названных соединений каждый атом водорода, присутствующий в R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} , может независимо представлять

собой тритий. Например, описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых один или более атомов водорода в R^1 , R^{1a} или R^1 и R^{1a} могут быть независимо заменены на тритий. Описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых один или более кольцевых атомов водорода в R^1 , R^{1a} или R^1 и R^{1a} могут быть независимо заменены на тритий. Описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых один или более кольцевых атомов водорода в R^2 , R^{2a} или R^2 и R^{2a} могут быть независимо заменены на тритий. Описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых один или более кольцевых атомов водорода в R^2 , R^{2a} или R^2 и R^{2a} могут быть независимо заменены на тритий. Описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых одно из 3- или 4-положений тетрагидронафтиридин-2-ильной группы может быть тритированным, например, 3-положение. Описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых одно из 5-, 6- или 7-положений тетрагидронафтиридин-2-ильной группы может быть моно- или дитритированным, например, 7-положение может быть дитритированным.

В некоторых вариантах реализации названных соединений описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых один или более атомов углерода могут быть заменены на ^{13}C . Например, описаны соответствующие соединения, замещенные изотопом, в которых один или более атомов углерода могут быть заменены на ^{13}C , например, атомы углерода в R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , тетрагидронафтиридин-2-ильном кольце, изображенном в структурных формулах данного документа, и т.п. Например, в кольцах, представленных группами R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} и/или тетрагидронафтиридин-2-ильной группой, один или более кольцевых атомов углерода могут быть заменены на ^{13}C . Например, в полициклических кольцах, представленных группами R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} и/или тетрагидронафтиридин-2-ильной группой, один или более кольцевых атомов углерода в кольце, напрямую связанном с остальной частью соединения, могут быть заменены на ^{13}C ; например, в тетрагидронафтиридин-2-ильной группе кольцо, напрямую связанное с остальной частью соединения, представляет собой гетероароматическое кольцо, связанное в 2-положении. В полициклических кольцах в группах, соответствующих R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , и/или в тетрагидронафтиридин-2-ильной группе один или более кольцевых атомов углерода могут быть заменены на ^{13}C в кольце, которое является заместителем или конденсировано с кольцом, связанным с остальной частью соединения. Например, в тетрагидронафтиридин-2-ильном кольце неароматическое гетероциклическое кольцо конденсировано с кольцом, связанным с остальной частью соединения. Кроме того, например, каждый кольцевой атом углерода или каждый атом углерода в группе, соответствующей R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , и/или в тетрагидронафтиридин-2-ильном кольце может быть заменен на ^{13}C .

Данное изобретение также включает любые и все метаболиты любых описанных соединений. Метаболиты могут включать любые химические соединения, образующиеся в результате биотрансформации любого из описанных соединений, такие как промежуточные соединения и продукты метаболизма данного соединения.

Предложены изделия промышленного производства, содержащие соединение по данному изобретению или его соль, или сольват, в пригодном контейнере. Контейнер может представлять собой флакон, банку, ампулу, наполненный шприц, пакет для внутривенного вливания и т.п.

Предпочтительно, соединения, подробно описанные в данном документе, перорально биодоступны. Однако соединения также могут быть составлены для парентерального (например, внутривенного) введения.

Одно или несколько соединений, описанных в данном документе, можно использовать для получения лекарственного средства посредством объединения указанного соединения или соединений в качестве активного ингредиента с фармакологически приемлемым носителем, известным в данной области техники. В зависимости от терапевтической формы лекарственного средства, носитель может быть представлен в различных формах.

Общие способы синтеза

Соединения по данному изобретению могут быть получены многими способами, описанными, в общих чертах, ниже и более конкретно описанными в следующих примерах (например, на схемах, представленных в приведенных ниже примерах). В следующих описаниях способов символы, используемые в изображенных формулах, следует понимать как представляющие собой те группы, которые описаны выше в отношении формул по данному изобретению.

Если необходимо получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров с использованием любого подходящего стандартного приема для разделения или выделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные можно получать посредством взаимодействия смеси энантиомеров, например, рацемата, и соответствующего хирального соединения. Затем можно разделить диастереомеры любыми стандартными способами, например, кристаллизацией, и выделить требуемый энантиомер. В другом способе разделения рацемат может быть разделен с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, если необходим определенный энантиомер, он может быть получен с использованием соответствующего хирального промежуточного соединения в одном из описанных способов.

Если необходимо получить конкретный изомер соединения или необходимо иным образом очистить продукт реакции, можно также использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие стандартные способы разделения с промежуточными соединениями или конечными продуктами.

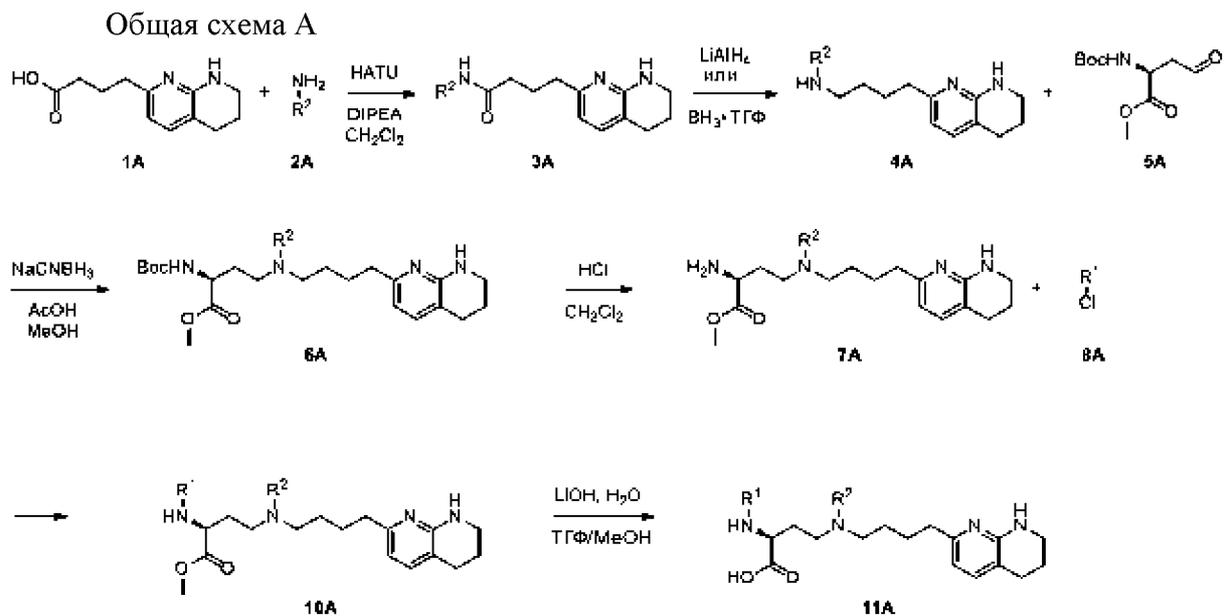
Предусмотрены также сольваты и/или полиморфы соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Сольваты содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, и часто образуются в процессе кристаллизации. Образуются гидраты, если растворителем является вода, или образуются алкоголяты, если растворителем является спирт.

Полиморфы включают различные способы кристаллической упаковки одного и того же элементарного состава соединения. Полиморфы обычно имеют разные диаграммы рентгеновской дифракции, инфракрасные спектры, температуры плавления, плотность, твердость, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и/или растворимость. Преобладание одной кристаллической формы может быть обусловлено различными факторами, такими как растворитель, использованный для перекристаллизации, скорость кристаллизации и температура хранения.

Соединения, предложенные в данном документе, могут быть получены в соответствии с общими схемами А, В, С и D, общими способами А, В, С, D, E, F, G, H и P, и примерами, приведенными в данном документе.

Соединения, предложенные в данном документе, могут быть получены в соответствии с общими схемами А, В, С и D, общими способами А, В, С, D, E, F, G, H, P, Q, R, S, T и U, и примерами, приведенными в данном документе.

Соединения формулы 11A могут быть получены в соответствии с общей схемой А, где R¹ и R² являются такими, как описано для формулы (I) или для любых применимых вариантов, подробно описанных в данном документе.



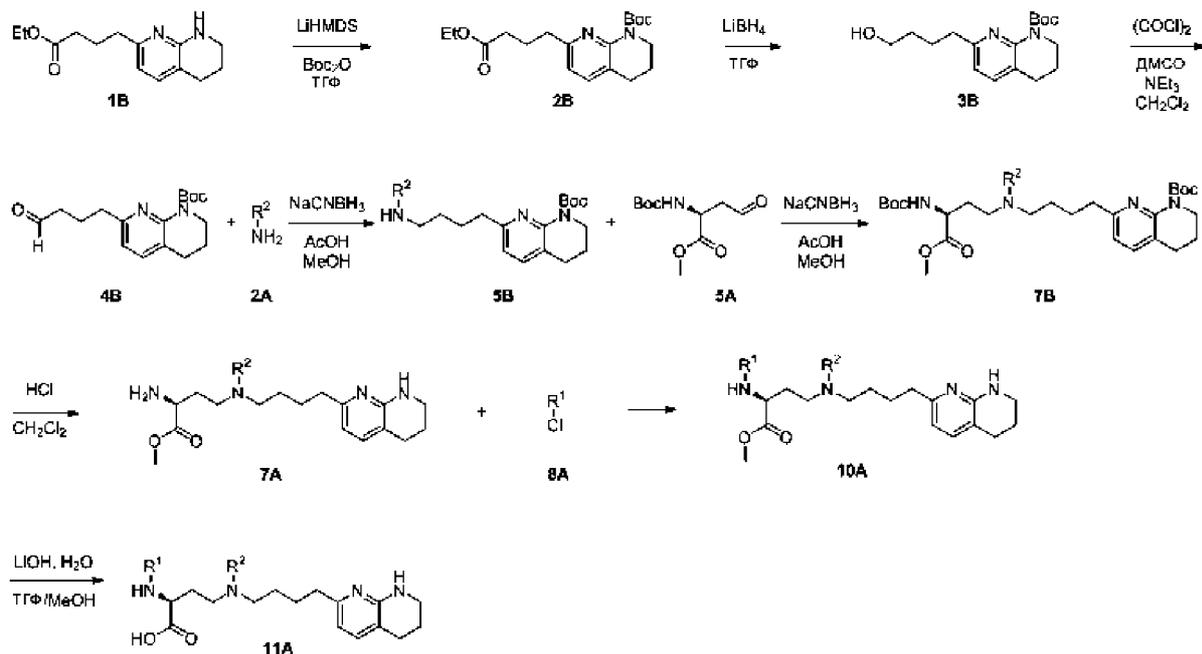
Связывание соединения 1A с соединением формулы 2A в присутствии пригодного связывающего агента приводит к образованию соединения формулы 3A, которое восстанавливают с получением соединения формулы 4A. Восстановительное аминирование соединения формулы 4A соединением формулы 5A приводит к получению соединения формулы 6A. Снятие защитной группы N-Вос в соединении формулы 6A под действием соответствующей кислоты приводит к получению соединения формулы 7A, которое можно конденсировать с соединением формулы 8A с получением соединения формулы 10A. Гидролиз соединения формулы 10A в присутствии пригодного источника гидроксида приводит к получению соединений формулы 11A.

Условия реакций для превращений, представленных на общей схеме А, описаны в следующих общих способах, в частности, в общих способах А, D, E, F, G, H и P.

Общая схема А может быть модифицирована для получения вариантов соединений формулы 11А, посредством использования вариантов соединения 1А с линкерами из 5 и 6 атомов углерода между атомом азота, к которому присоединена группа R^2 , и тетрагидронафтиридиновой группой. Указанные варианты соединений формулы 11А могут быть синтезированы способом, описанным на общей схеме А, с заменой соединения 1А на 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-пентановую кислоту или 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-гексановую кислоту. 6-Оксоептановую кислоту и 7-оксооктановую кислоту можно превращать в 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-пентановую кислоту и 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-гексановую кислоту, соответственно, посредством конденсации с 2-аминоникотинальдегидом в присутствии пригодного катализатора, с последующим гидрированием полученного нафтиридинового кольца до 5,6,7,8-тетрагидронафтиридинового кольца с использованием способов, известных из химических литературных источников.

Альтернативно, соединения формулы 11А могут быть получены в соответствии с общей схемой В, где R^1 и R^2 являются такими, как описано для формулы (I) или для любых применимых вариантов, подробно описанных в данном документе.

Общая схема В



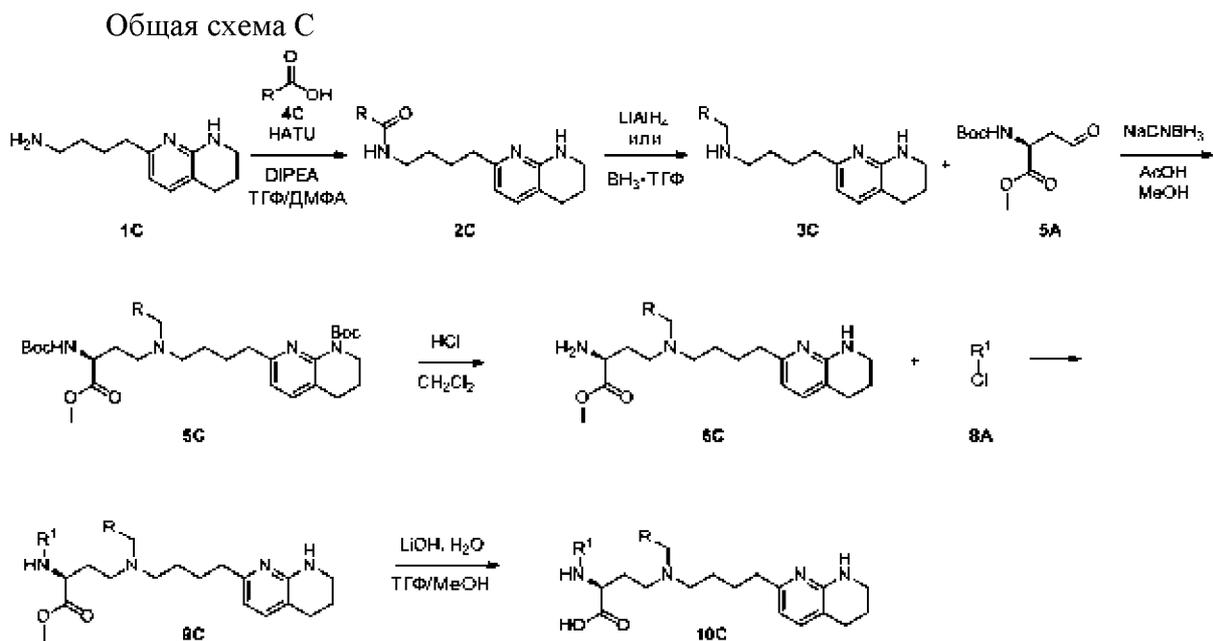
Введение N-Вос группы в соединение 1В в присутствии пригодного основания и ди-трет-бутилдикарбоната приводит к получению соединения формулы 2В, которое восстанавливают с получением соединения формулы 3В. Окисление соединения формулы 3В пригодным окислительным агентом приводит к получению соединения формулы 4В. Восстановительное аминирование соединения формулы 4В соединением формулы 2А приводит к получению соединения формулы 5В. Восстановительное аминирование

соединения формулы 5В соединением формулы 5А приводит к получению соединения формулы 7В. Снятие защитной группы N-Вос в соединении формулы 7В под действием соответствующей кислоты приводит к получению соединения формулы 7А, которое можно конденсировать с соединением формулы 8А с получением соединения формулы 10А. Гидролиз соединения формулы 10А в присутствии пригодного источника гидроксида приводит к получению соединений формулы 11А.

Условия реакций для превращений, представленных на общей схеме В, описаны в следующих общих способах, в частности, в общих способах В, D, F, G, H и P.

Общая схема В может быть модифицирована для получения вариантов соединений формулы 11А, посредством использования вариантов соединения 1В с линкерами из 5 и 6 атомов углерода между атомом азота, к которому присоединена группа R^2 , и тетрагидронафтиридиновой группой. Указанные варианты соединений формулы 11А могут быть синтезированы способом, описанным на общей схеме В, с заменой соединения 1В на этил-5-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пентаноат или этил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)гексаноат. Этил-6-оксогептаноат и этил-7-оксооктаноат можно превращать в этил-5-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пентаноат и этил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)гексаноат, соответственно, посредством конденсации с 2-аминоникотинальдегидом в присутствии пригодного катализатора, с последующим гидрированием полученного нафтиридинового кольца до 5,6,7,8-тетрагидронафтиридинового кольца с использованием способов, известных из химических литературных источников.

Соединения формулы 10С могут быть получены в соответствии с общей схемой С, где R представляет собой C_1 - C_5 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , и R^1 и R^{2a} являются такими, как описано для формулы (I) или для любых применимых вариантов, подробно описанных в данном документе.



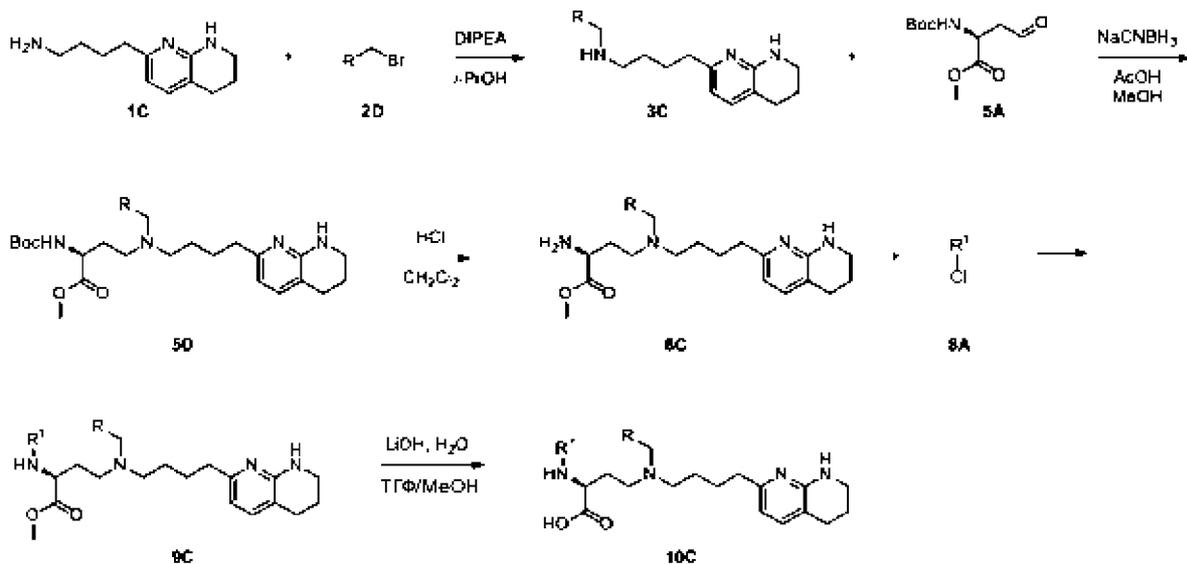
Связывание соединения 1С с соединением формулы 4С в присутствии пригодного связующего агента приводит к образованию соединения формулы 2С, которое восстанавливают с получением соединения формулы 3С. Восстановительное аминирование соединения формулы 3С соединением формулы 5А приводит к получению соединения формулы 5С. Удаление всех защитных групп N-Вос в соединении формулы 5С под действием соответствующей кислоты приводит к получению соединения формулы 6С, которое можно конденсировать с соединением формулы 8А с получением соединения формулы 9С. Гидролиз соединения формулы 9С в присутствии пригодного источника гидроксида приводит к получению соединений формулы 10С.

Условия реакций для превращений, представленных на общей схеме С, описаны в следующих общих способах, в частности, в общих способах В, D, F, G, H и P.

Общая схема С может быть модифицирована для получения вариантов соединений формулы 10С, посредством использования вариантов соединения 1С с линкерами из 5 и 6 атомов углерода между атомом азота, к которому присоединена группа $-\text{CH}_2\text{R}$, и тетрагидронафтиридиновой группой. Указанные варианты соединений формулы 10С могут быть синтезированы способом, описанным на общей схеме С, с заменой соединения 1С на 5-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пентан-1-амин или 6-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)гексан-1-амин. 6-Оксогептановую кислоту и 7-оксооктановую кислоту можно превращать в 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-пентановую кислоту и 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-гексановую кислоту, соответственно, посредством конденсации с 2-аминоникотинальдегидом в присутствии пригодного катализатора, с последующим гидрированием полученного нафтиридинового кольца до 5,6,7,8-тетрагидронафтиридинового кольца с использованием способов, известных из химических литературных источников. Полученные карбоновые кислоты могут быть превращены в первичный амин двухстадийным способом, включающим связывание карбоновой кислоты с соответствующим источником аммиака в присутствии пригодных связывающих реагентов, с последующим восстановлением.

Альтернативно, соединения формулы 10С могут быть получены в соответствии с общей схемой D, где R представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , и R^1 и R^{2a} являются такими, как описано для формулы (I) или для любых применимых вариантов, подробно описанных в данном документе.

Общая схема D

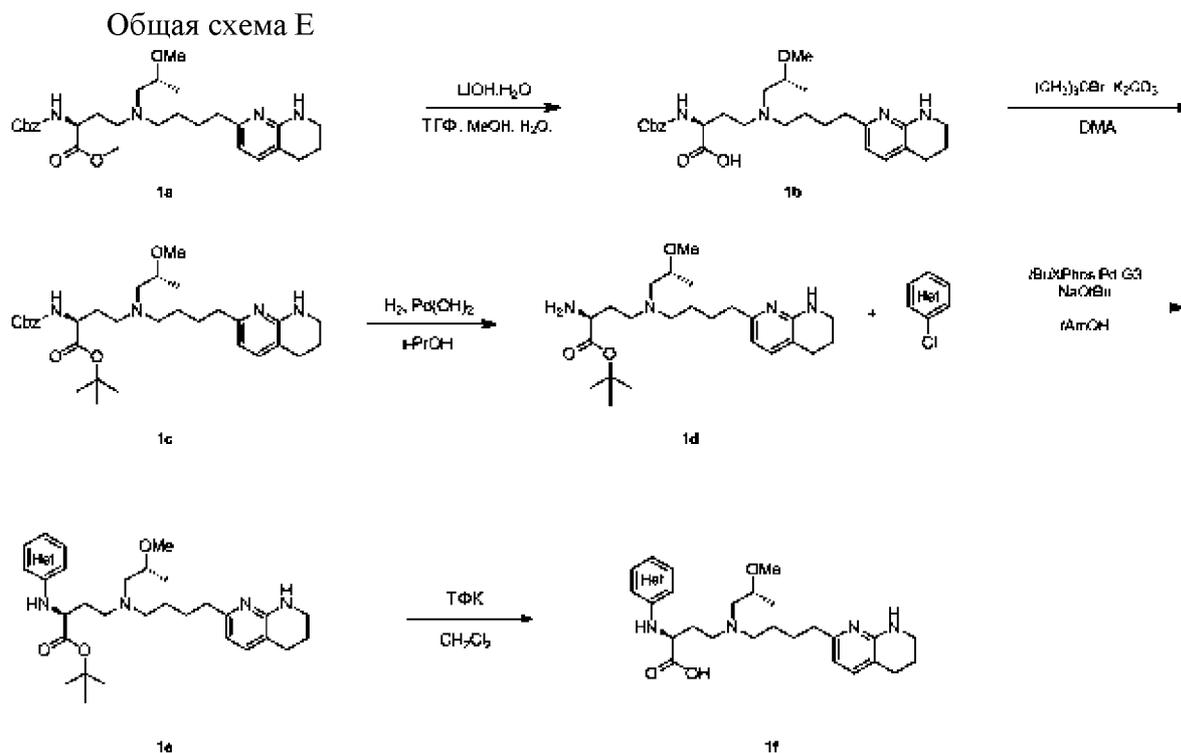


Алкилирование соединения 1C соединением формулы 2D в присутствии пригодного алкилгалогенида приводит к получению соединения формулы 3C. Восстановительное аминирование соединения формулы 3C соединением формулы 5A приводит к получению соединения формулы 5C. Удаление защитной группы N-Вос в соединении формулы 5C под действием соответствующей кислоты приводит к получению соединения формулы 6C, которое можно конденсировать с соединением формулы 9A с получением соединения формулы 9C. Гидролиз соединения формулы 8A в присутствии пригодного источника гидроксида приводит к получению соединений формулы 10C.

Условия реакций для превращений, представленных на общей схеме D, описаны в следующих общих способах, в частности, в общих способах C, F, G, H и P.

Общая схема D может быть модифицирована для получения вариантов соединений формулы 10C, посредством использования вариантов соединения 1C с линкерами из 5 и 6 атомов углерода между атомом азота, к которому присоединена группа $-\text{CH}_2\text{R}$, и тетрагидронафтиридиновой группой. Указанные варианты соединений формулы 10C могут быть синтезированы способом, описанным на общей схеме D, с заменой соединения 1C на 5-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пентан-1-амин или 6-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)гексан-1-амин. 6-Оксогептановую кислоту и 7-оксооктановую кислоту можно превращать в 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-пентановую кислоту и 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-гексановую кислоту, соответственно, посредством конденсации с 2-аминоникотинальдегидом в присутствии пригодного катализатора, с последующим гидрированием полученного нафтиридинового кольца до 5,6,7,8-тетрагидронафтиридинового кольца с использованием способов, известных из химических литературных источников. Полученные карбоновые кислоты могут быть превращены в первичный амин двухстадийным способом, включающим связывание карбоновой кислоты с соответствующим источником аммиака в присутствии пригодных связывающих реагентов, с последующим восстановлением.

Соединения формулы 1f могут быть получены в соответствии с общей схемой E. Следует понимать, что кольцо, содержащее описание Het, может быть любым гетероароматическим кольцом.



Гидролиз соединения формулы 1a приводит к получению соединения формулы 1b, которое может быть алкилировано пригодным электрофилом с образованием соединения формулы 1c. Снятие защиты с соединения формулы 1c в восстановительных условиях приводит к получению соединения формулы 1d. Перекрестное сочетание галогенированного арена с соединением формулы 1d на металлическом катализаторе приводит к получению соединения формулы 1e, которое можно подвергать гидролизу в кислотных условиях с получением соединения формулы 1f.

Условия реакций для превращений, представленных на общей схеме E, описаны в следующих общих способах, в частности, в общих способах Q, R, S, T и U.

Следует понимать, что схемы, представленные выше, могут быть модифицированы для получения различных соединений согласно настоящему изобретению, посредством выбора соответствующих реагентов и исходных материалов. Общее описание защитных групп и их применение описано в публикации P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^е издание, Wiley-Interscience, Нью-Йорк, 2006.

Дополнительные способы получения соединений формулы (I) и их солей представлены в разделе «Примеры». Специалистам в данной области техники понятно, что способы получения, описанные в данном документе, могут быть адаптированы для получения дополнительных соединений, входящих в объем формулы (I), например, посредством выбора исходных соединений, которые приводят к образованию требуемого соединения.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы

В данном изобретении предусмотрены фармацевтические композиции любых соединений, подробно описанных в данном документе, включая соединения формулы (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), или их соли, или любые соединения, представленные на Фиг. 1, или их соли, или их смеси. В данном изобретении предусмотрены фармацевтические композиции любых соединений, подробно описанных в данном документе, включая соединения формулы (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), или их соли, или любые соединения, представленные на Фиг. 1, или их соли, или их смеси. Данное изобретение включает фармацевтические композиции соединений формулы (A) или их солей, или их смесей. Таким образом, данное изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В одном аспекте фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты, такую как соль, полученная с неорганической или органической кислотой. Фармацевтические композиции по данному изобретению могут принимать форму, пригодную для перорального, буккального, парентерального, назального, местного или ректального введения, или форму, подходящую для введения ингаляцией. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция представляет собой композицию для контролируемого высвобождения любых соединений, подробно описанных в данном документе.

Соединение, подробно описанное в данном документе, в одном аспекте может быть в очищенной форме, и в данном документе подробно описаны композиции, содержащие соединение в очищенной форме. В одном варианте реализации композиции могут содержать не более 35% примеси, при этом примесь означают соединение, отличное от соединения, образующего большую часть композиции, или его соли, например, композиция соединения, выбранного из соединений, представленных на Фиг. 1, может содержать не более 35% примеси, причем примесь означают соединение, отличное от соединения, изображенного на Фиг. 1, или его соли. В одном варианте реализации композиции могут содержать не более 35% примеси, при этом примесь означают соединение, отличное от соединения, образующего большую часть композиции, или его соли, например, композиция соединения, выбранного из соединений, представленных на Фиг. 1, может содержать не более 35% примеси, причем примесь означают соединение, отличное от соединения, изображенного на Фиг. 1, или его соли. В одном варианте реализации композиции могут содержать не более 25% примеси. В одном варианте реализации композиции могут содержать не более 20% примеси. В дополнительных вариантах реализации предложены композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, или его соль, в форме композиций по существу чистых соединений. «По существу чистые» композиции содержат не более 10% примеси, такие как композиции, содержащие менее 9%, 7%, 5%, 3%, 1% или 0,5% примеси. В некоторых

вариантах реализации композиция, содержащая соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его соль, представлена в по существу чистой форме. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 10% примеси. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 9% примеси. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 7% примеси. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 5% примеси. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 3% примеси. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 1% примеси. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 0,5% примеси. В других вариантах композиция по существу чистого соединения означает, что данная композиция содержит не более 10% или предпочтительно не более 5%, или более предпочтительно не более 3%, или еще более предпочтительно не более 1% примеси, или наиболее предпочтительно не более 0,5% примеси, и указанная примесь может представлять собой соединение в другой стереохимической форме. Например, композиция по существу чистого (S)-соединения означает, что данная композиция содержит не более 10% или не более 5%, или не более 3%, или не более 1%, или не более 0,5% (R)-формы данного соединения.

В одном варианте соединения по данному изобретению представляют собой синтетические соединения, полученные для введения индивидууму, такому как человек. В другом варианте предложены композиции, содержащие соединение в по существу чистой форме. В другом варианте данное изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В другом варианте предложены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений подходят для любого соединения или его формы, описанных в данном документе.

Соединение, подробно описанное в данном документе, или его соль может быть составлена в лекарственную форму для любого доступного способа доставки, включая пероральную, мукозальную (например, назальную, сублингвальную, вагинальную, буккальную или ректальную), парентеральную (например, внутримышечную, подкожную или внутривенную), местную или трансдермальную форму доставки. Соединение или его соль может быть составлена в лекарственную форму с подходящими носителями с образованием форм доставки, которые включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсуловидные таблетки, капсулы (такие как твердые желатиновые капсулы или мягкие эластичные желатиновые капсулы), саше, пастилки, лепешки, камеди, дисперсии,

суппозитории, мази, горячие компрессы (припарки), пасты, порошки, перевязочные материалы, кремы, растворы, пластыри, аэрозоли (например, назальный спрей или средства для ингаляции), гели, суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии типа «масло в воде» или жидкие эмульсии типа «вода в масле»), растворы и эликсиры.

Одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их соли можно использовать для получения лекарственной формы, такой как фармацевтическая лекарственная форма, посредством объединения соединения или соединений, или их солей в качестве активного ингредиента с фармацевтически приемлемыми носителями, такими как упомянуты выше. В зависимости от терапевтической формы системы (например, трансдермальный пластырь или пероральная таблетка), носитель может быть в различных формах. Кроме того, фармацевтические лекарственные формы могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, агенты для повторного увлажнения, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для изменения осмотического давления, буферы, агенты для покрытий или антиоксиданты. Лекарственные формы, содержащие данное соединение, также могут содержать другие вещества, которые обладают ценными терапевтическими свойствами. Фармацевтические лекарственные формы могут быть получены известными фармацевтическими способами. Пригодные лекарственные формы описаны, например, в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21^{0e} изд. (2005), содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Соединения, описанные в данном документе, можно вводить индивидуумам (например, людям) в форме общепринятых пероральных композиций, таких как таблетки, таблетки с покрытием и желатиновые капсулы в твердой или мягкой оболочке, эмульсии или суспензии. Примеры носителей, которые можно использовать для получения таких композиций, представляют собой лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеарат или его соли и т.п. Приемлемые носители для желатиновых капсул с мягкой оболочкой представляют собой, например, растительные масла, воск, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.д. Кроме того, фармацевтические лекарственные формы могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, агенты для повторного увлажнения, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для изменения осмотического давления, буферы, агенты для покрытий или антиоксиданты.

Любые соединения, описанные в данном документе, могут быть составлены в форму таблетки в любой описанной дозированной форме, например, соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль может быть составлена в 10 мг таблетку.

Описаны также композиции, содержащие соединение, предложенное в данном документе. В одном варианте композиция содержит соединение и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В другом варианте реализации предложена композиция по существу чистого соединения. В некоторых вариантах

реализации композиция предназначена для применения в качестве лекарственного средства для медицины или ветеринарии. В некоторых вариантах реализации композиция предназначена для применения в способе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах реализации композиция предназначена для применения при лечении заболевания или расстройства, описанного в данном документе.

Способы применения

Соединения и композиции по данному изобретению, такие как фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из формул, представленных в данном документе, или его соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество, можно использовать в способах введения и для лечения в соответствии с представленным описанием. Предложенные соединения и композиции также можно использовать в *in vitro* способах, таких как *in vitro* способы введения соединения или композиции в клетки для скрининга и/или для проведения анализов контроля качества.

В одном аспекте предложен способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-66 на Фиг. 1, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте предложен способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-147, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте предложен способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-665, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте предложен способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-780, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте предложен способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (A) или любого его варианта, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном

аспекте индивидуум является человеком. Индивидуум, такой как человек, может нуждаться в лечении, например, человек, страдающий или предположительно страдающий от фиброзного заболевания.

В другом аспекте предложен способ отсрочки возникновения и/или развития фиброзного заболевания у индивидуума (такого как человек), имеющего риск развития фиброзного заболевания. Следует понимать, что задержка развития может включать предупреждение в том случае, если у индивидуума не развивается фиброзное заболевание. Индивидуум, имеющий риск развития фиброзного заболевания, в одном аспекте имеет или предположительно имеет один или более факторов риска для развития фиброзного заболевания. Факторы риска для фиброзного заболевания могут включать возраст индивидуума (например, взрослые люди среднего или пожилого возраста), наличие воспаления, наличие одного или более генетических компонентов, связанных с развитием фиброзного заболевания, история болезни, например, лечение с применением лекарственного средства или процедуры, предположительно связанной с повышенной предрасположенностью к фиброзу (например, лучевая терапия), или медицинское состояние, которое предположительно связано с фиброзом, курение, наличие профессиональных и/или экологических факторов, таких как воздействие загрязнителей, связанных с развитием фиброзного заболевания. В некоторых вариантах реализации индивидуум, имеющий риск развития фиброзного заболевания, является индивидуумом, который страдает или предположительно страдает от NAFLD, NASH, CKD, склеродермии, болезни Крона, NSIP, PSC, PBC, или является индивидуумом, который перенес или предположительно перенес инфаркт миокарда.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз ткани, такой как легкие (фиброз легких), печень, кожа, сердце (фиброз сердца), почки (фиброз почек) или желудочно-кишечный тракт (желудочно-кишечный фиброз).

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких (такой как IPF), фиброз печени, фиброз кожи, склеродермию, фиброз сердца, фиброз почек, фиброз желудочно-кишечного тракта, первичный склерозирующий холангит или билиарный фиброз (такой как PBC).

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких, например, идиопатический фиброз легких (IPF). В некоторых вариантах реализации фиброз легких представляет собой, например, интерстициальную болезнь легких, вызванный облучением фиброз легких или интерстициальную болезнь легких, связанную с системным склерозом.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой первичный склерозирующий холангит или билиарный фиброз. В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой первичный билиарный холангит (также известный как первичный билиарный цирроз) или билиарную атрезию.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброзную неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP).

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз печени, например, инфекционный фиброз печени (обусловленный патогенами, такими как HCV, HBV, или паразитами, такими как шистосомоз), NASH, фиброз печени, вызванный алкогольным стеатозом, и цирроз. В некоторых вариантах реализации фиброз печени представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). В некоторых вариантах реализации фиброз печени представляет собой NASH.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз желчных путей.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз почек, например, диабетический нефросклероз, гипертензивный нефросклероз, фокально-сегментарный гломерулосклероз («FSGS») и острое повреждение почек на фоне контраст-индуцированной нефропатии. В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой диабетическую нефропатию, диабетическую болезнь почек или хроническую болезнь почек.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание характеризуется одним или более из гломерулонефрита, болезни почек на последней стадии, потери слуха, изменений в хрусталике глаза, гематурии или протеинурии. В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой синдром Альпорта.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой системный и локальный склероз или склеродермию, келоиды и гипертрофические рубцы или послеоперационные спайки. В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой склеродермию или системный склероз.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой атеросклероз или рестеноз.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз желудочно-кишечного тракта, например, болезнь Крона.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз сердца, например, фиброз после перенесенного инфаркта миокарда и фиброз, обусловленный врожденной кардиомиопатией.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы могут включать модулирование активности по меньшей мере одного интегрина у субъекта, нуждающегося в этом. Например, предложенный способ может включать модулирование активности $\alpha_v\beta_6$. Предложенный способ может включать модулирование активности $\alpha_v\beta_1$. Предложенный способ может включать модулирование активности $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$. Модулирование активности по меньшей мере одного интегрина может включать, например, ингибирование по меньшей мере одного интегрина. Предложенный способ может включать введение субъекту некоторого количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным для модулирования активности по меньшей мере одного интегрина у субъекта, например, по меньшей мере одного из $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$. Субъект, нуждающийся в модулировании активности по меньшей

мере одного интегрин, может страдать от любого фиброзного заболевания или патологических состояний, описанных в данном документе. Например, фиброзное заболевание или патологическое состояние может включать идиопатический фиброз легких, интерстициальную болезнь легких, вызванный облучением фиброз легких, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз, вызванный алкогольной болезнью печени, синдром Альпорта, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит (также известный как первичный билиарный цирроз), билиарную атрезию, интерстициальную болезнь легких, связанную с системным склерозом, склеродермию (также известную как системный склероз), диабетическую нефропатию, диабетическую болезнь почек, фокально-сегментарный гломерулосклероз, хроническую болезнь почек или болезнь Крона. Предложенный способ может включать введение субъекту некоторого количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным для модулирования активности по меньшей мере одного интегрин у субъекта, например, по меньшей мере одного из $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$, причем указанный субъект нуждается в лечении NASH. Предложенный способ может включать введение субъекту некоторого количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным для модулирования активности по меньшей мере одного интегрин у субъекта, например, по меньшей мере одного из $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$, причем указанный субъект нуждается в лечении IPF.

Фиброзное заболевание может быть опосредовано, главным образом, $\alpha_v\beta_6$, например, фиброзное заболевание может включать идиопатический фиброз легких или фиброз почек. Соответственно, предложенный способ может включать модулирование активности $\alpha_v\beta_6$ для лечения патологических состояний, опосредованных, главным образом, $\alpha_v\beta_6$, таких как IPF. Фиброзное заболевание может быть опосредовано, главным образом, $\alpha_v\beta_1$, например, фиброзное заболевание может включать NASH. Соответственно, предложенный способ может включать модулирование активности $\alpha_v\beta_1$ для лечения патологических состояний, опосредованных, главным образом, $\alpha_v\beta_1$, например, NASH. Фиброзное заболевание может быть опосредовано, главным образом, $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$, например, фиброзное заболевание может включать PSC или билиарную атрезию. Соответственно, предложенный способ может включать модулирование активности $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$ для лечения патологических состояний, опосредованных, $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$.

Предложенное соединение может быть модулятором, например, ингибитором $\alpha_v\beta_1$. Предложенное соединение может быть модулятором, например, ингибитором $\alpha_v\beta_6$. Предложенное соединение может быть двойным модулятором, например, двойным ингибитором, например, двойным селективным ингибитором $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$. Например, в таблице В-3 показано, что некоторые иллюстративные соединения преимущественно ингибируют $\alpha_v\beta_1$ по сравнению с $\alpha_v\beta_6$; некоторые иллюстративные соединения преимущественно ингибируют $\alpha_v\beta_6$ по сравнению с $\alpha_v\beta_1$; и некоторые иллюстративные

соединения примерно одинаково ингибируют $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$, и их можно считать, например, «двойными ингибиторами $\alpha_v\beta_1/\alpha_v\beta_6$ ».

Модулирование или ингибирование активности одного или обоих из интегрина $\alpha_v\beta_1$ и интегрина $\alpha_v\beta_6$, обеспечивающее лечение субъекта, страдающего от фиброзного заболевания, показывает, что интегрин $\alpha_v\beta_1$, интегрин $\alpha_v\beta_6$ или интегрин $\alpha_v\beta_1$ и интегрин $\alpha_v\beta_6$ являются модулированным или ингибированными до степени, достаточной для лечения фиброзного заболевания у субъекта.

В одном аспекте предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, например, соединение формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединение, выбранное из соединений № 1-66 на Фиг. 1, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения фиброзного заболевания.

В одном аспекте предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, например, соединение формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединение, выбранное из соединений № 1-147, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения фиброзного заболевания.

В одном аспекте предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, например, соединение формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединение, выбранное из соединений № 1-665, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения фиброзного заболевания.

В одном аспекте предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, например, соединение формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединение, выбранное из соединений № 1-780, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения фиброзного заболевания.

Также предложено применение соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-66 на Фиг. 1, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения фиброзного заболевания.

Также предложено применение соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-147, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения фиброзного заболевания.

Также предложено применение соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений

№ 1-665, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения фиброзного заболевания.

Также предложено применение соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-780, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения фиброзного заболевания.

В другом аспекте предложен способ ингибирования интегрина $\alpha\nu\beta6$ у индивидуума, включающий введение соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), его стереоизомера, или соединения, выбранного из соединений № 1-66 на Фиг. 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте предложен способ ингибирования интегрина $\alpha\nu\beta6$ у индивидуума, включающий введение соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), его стереоизомера, или соединения, выбранного из соединений № 1-147, или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте предложен способ ингибирования интегрина $\alpha\nu\beta6$ у индивидуума, включающий введение соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), его стереоизомера, или соединения, выбранного из соединений № 1-665, или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте предложен способ ингибирования интегрина $\alpha\nu\beta6$ у индивидуума, включающий введение соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), его стереоизомера, или соединения, выбранного из соединений № 1-780, или его фармацевтически приемлемая соль.

Также предложен способ ингибирования активации TGF β в клетке, включающий введение в клетку соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-66 на Фиг. 1, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложен способ ингибирования активации TGF β в клетке, включающий введение в клетку соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-147, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложен способ ингибирования активации TGF β в клетке, включающий введение в клетку соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-

С), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-665, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложен способ ингибирования активации TGF β в клетке, включающий введение в клетку соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-780, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложен способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta 6$ у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-66 на Фиг. 1, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложен способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta 6$ у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-147, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложен способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta 6$ у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-665, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложен способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta 6$ у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-780, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном таком способе предложенное соединение является селективным ингибитором интегрин $\alpha\nu\beta 6$. В другом таком способе предложенное соединение по существу не ингибирует интегрин $\alpha 4\beta 1$, $\alpha\nu\beta 8$ и/или $\alpha 2\beta 3$. В другом таком способе предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha 4\beta 1$. В другом таком способе предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 8$. В другом таком способе предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha\nu\beta 6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha 2\beta 3$. В одном варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta 6$ и одного или более из интегринов $\alpha\nu\beta 1$, $\alpha\nu\beta 3$, $\alpha\nu\beta 5$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha 7\beta 1$ и $\alpha 11\beta 1$ у индивидуума, нуждающегося в этом. В другом варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta 6$ и интегрин $\alpha\nu\beta 1$. В другом варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta 6$, интегрин $\alpha\nu\beta 3$ и интегрин $\alpha\nu\beta 5$. В другом варианте реализации

предложен способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta6$ и интегрин $\alpha2\beta1$. В другом варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta6$, интегрин $\alpha2\beta1$ и интегрин $\alpha3\beta1$. В другом варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta6$ и интегрин $\alpha\beta1$. В другом варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta6$ и интегрин $\alpha7\beta1$. В другом варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta6$ и интегрин $\alpha11\beta1$. Во всех таких вариантах реализации, в одном аспекте предложенный способ ингибирования предназначен для индивидуума, нуждающегося в этом, такого как индивидуум, который страдает или предположительно страдает от фиброзного заболевания, и при этом указанный способ включает введение индивидууму соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-66 на Фиг. 1, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. Во всех таких вариантах реализации, в одном аспекте предложенный способ ингибирования предназначен для индивидуума, нуждающегося в этом, такого как индивидуум, который страдает или предположительно страдает от фиброзного заболевания, и при этом указанный способ включает введение индивидууму соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-147, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. Во всех таких вариантах реализации, в одном аспекте предложенный способ ингибирования предназначен для индивидуума, нуждающегося в этом, такого как индивидуум, который страдает или предположительно страдает от фиброзного заболевания, и при этом указанный способ включает введение индивидууму соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-665, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. Во всех таких вариантах реализации, в одном аспекте предложенный способ ингибирования предназначен для индивидуума, нуждающегося в этом, такого как индивидуум, который страдает или предположительно страдает от фиброзного заболевания, и при этом указанный способ включает введение индивидууму соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G) или (II-H), соединения, выбранного из соединений № 1-780, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения формулы (A) можно использовать в любых композициях, способах и областях применения, указанных в данном документе для формулы (I) и вариантов формулы (I).

В любом из описанных способов, в одном аспекте индивидуумом является человек, такой как человек, нуждающийся в предложенном способе. Индивидуумом может быть

человек, у которого диагностировано или предположительно присутствует фиброзное заболевание. Индивидуумом может быть человек, у которого отсутствует обнаруживаемое заболевание, но который имеет один или более факторов риска развития фиброзного заболевания.

Наборы

В данном изобретении дополнительно предложены наборы для осуществления способов по данному изобретению, которые содержат одно или более соединений, описанных в данном документе, или их соли, или фармакологическую композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе. В наборах могут быть использованы любые соединения, описанные в данном документе. В одном варианте в наборе использовано соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. Наборы можно использовать для одного или более применений, описанных в данном документе, и, соответственно, они могут содержать инструкции по применению для лечения фиброзного заболевания.

Наборы обычно содержат пригодную упаковку. Наборы могут содержать один или более контейнеров, содержащих любое соединение, описанное в данном документе. Каждый компонент (в случае наличия более одного компонента) может быть упакован в отдельный контейнер, или некоторые компоненты могут быть объединены в одном контейнере, если это допустимо с точки зрения перекрестной реактивности и срока годности. Один или более компонентов набора могут быть стерильными и/или могут содержаться в стерильной упаковке.

Наборы могут быть в единичных лекарственных формах, в нерасфасованных упаковках (например, в многодозовых упаковках) или в форме дробных доз. Например, могут быть предложены наборы, которые содержат достаточные дозы соединения, описанного в данном документе (например, терапевтически эффективное количество), и/или второго фармацевтически активного соединения, пригодного для лечения заболевания, подробно описанного в данном документе (например, фиброза), для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение продолжительного периода времени, например, любого периода из одной недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или более. Наборы также могут содержать несколько единичных доз указанных соединений и инструкции по применению, и могут быть упакованы в количестве, достаточном для хранения и применения в аптеках (например, в больничных аптеках и рецептурно-производственных аптеках).

Наборы могут необязательно содержать пакет инструкций, обычно письменных инструкций, хотя приемлемы также электронные носители информации (например, магнитные дискеты или оптические диски), содержащие инструкции, которые связаны с применением компонента(ов) способов по данному изобретению. Инструкции, включенные в набор, обычно содержат информацию о компонентах и их введении индивидууму.

ОБЩИЕ СПОСОБЫ

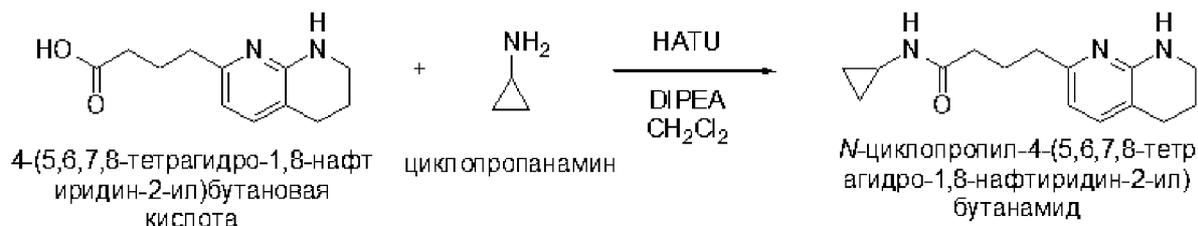
Соединения, предложенные в данном документе, могут быть получены в соответствии с общими схемами, примеры которых представлены в разделах «Общие способы» и «Примеры». При выполнении общих способов могут быть сделаны незначительные изменения температур, концентраций, продолжительности реакции и других параметров, которые не оказывают существенного влияния на результаты предложенных способов.

Если в следующих общих способах изображен конкретный стереоизомер или неопределенный стереоизомер, или смесь стереоизомеров, то следует понимать, что аналогичные химические превращения могут быть осуществлены в отношении других конкретных стереоизомеров или неопределенного стереоизомера, или их смесей. Например, реакция гидролиза метил-(S)-4-аминобутаноата до (S)-4-аминобутановой кислоты также может быть осуществлена в отношении метил-(R)-4-аминобутаноата для получения (R)-4-аминобутановой кислоты, или в отношении смеси метил-(S)-4-аминобутаноата и метил-(R)-4-аминобутаноата для получения смеси (S)-4-аминобутановой кислоты и (R)-4-аминобутановой кислоты.

В некоторых из следующих общих способов использованы конкретные соединения для иллюстрации общей реакции (например, снятия защиты с соединения, содержащего Вос-защищенный амин, с получением соединения, содержащего амин без защиты, с применением кислоты). Общую реакцию можно осуществлять в отношении других конкретных соединений, содержащих такую же функциональную группу (например, в отношении другого соединения, содержащего защищенный амин, при этом Вос-защитную группу можно таким же образом удалять с помощью кислоты), при условии, что другие такие конкретные соединения не содержат дополнительных функциональных групп, на которые влияет указанная общая реакция (например, другие такие конкретные соединения не содержат функциональные группы, чувствительные к кислоте), или если влияние указанной общей реакции на такие дополнительные функциональные группы является желательным (например, другие такие конкретные соединения содержат другую группу, на которую влияет кислота, и действие кислоты на эту другую группу является желательной реакцией).

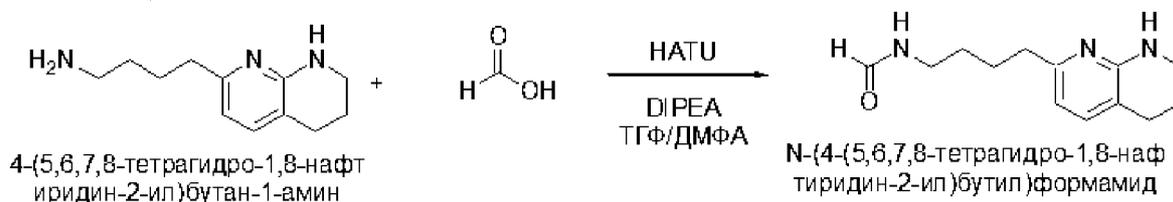
Если для реакций в общих способах указаны конкретные реагенты или растворители, то специалистам в данной области техники понятно, что при необходимости можно использовать другие реагенты или растворители. Например, при использовании хлористоводородной кислоты для удаления Вос-группы, вместо нее можно использовать трифторуксусную кислоту. В качестве другого примера, при использовании в качестве связующего реагента НАТУ (1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксида гексафторфосфат), вместо него можно использовать ВОР (бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат) или РуВОР (бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония гексафторфосфат).

Общий способ А



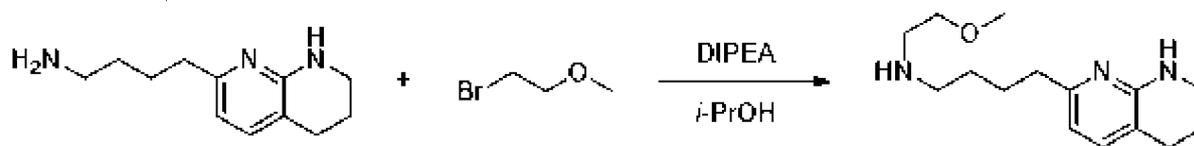
N-циклопропил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид. К смеси гидрохлорида 4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутановой кислоты (5,0 г, 19,48 ммоль) и циклопропанамина (1,51 мл, 21,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (13,57 мл, 77,9 ммоль). Затем к смеси добавляли HATU (8,1 г, 21,42 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением N-циклопропил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамида.

Общий способ В



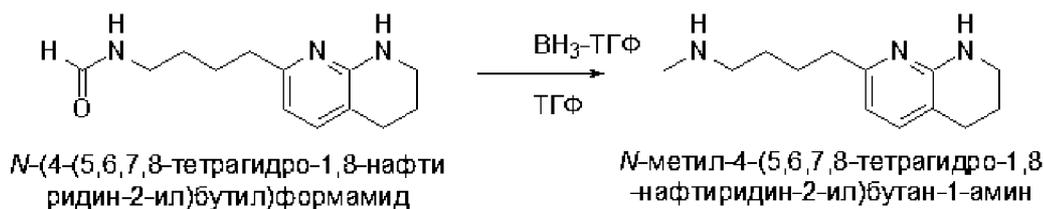
N-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)формаид. К смеси 4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина (351 мг, 1,71 ммоль) и муравьиной кислоты (0,09 мл, 2,22 ммоль) в 4:1 смеси ТГФ/ДМФА (5 мл) добавляли HATU (844 мг, 2,22 ммоль), затем DIPEA (0,89 мл, 5,13 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением N-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)формаида.

Общий способ С



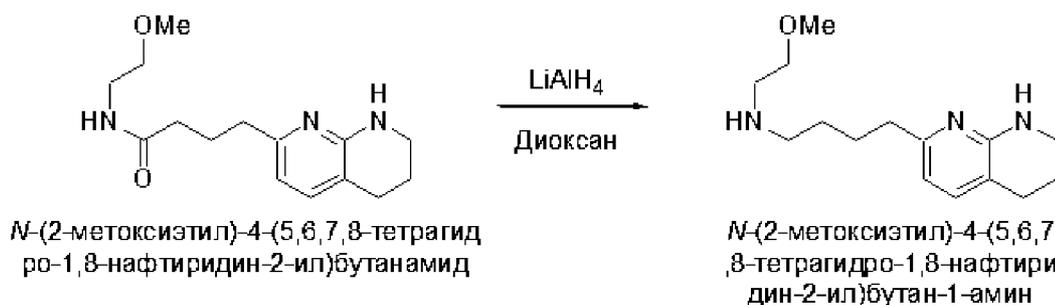
N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин. Смесь 4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина (300 мг, 1,46 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтана (0,11 мл, 1,17 ммоль) и DIPEA (0,25 мл, 1,46 ммоль) в *i*-PrOH (3 мл) нагревали до 70 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* и очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина.

Общий способ D



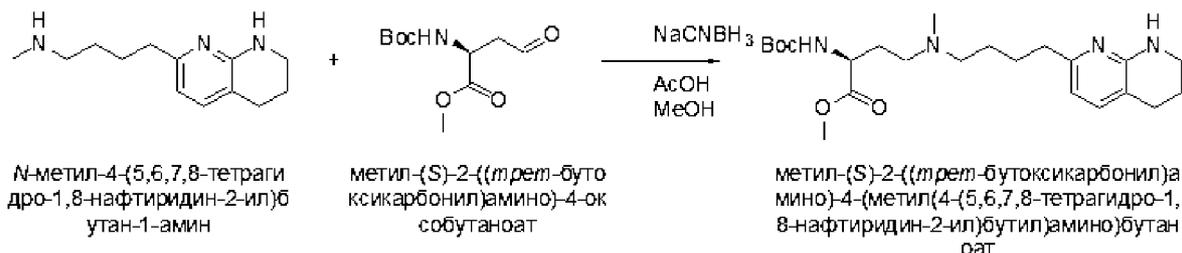
***N*-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин.** К раствору *N*-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)формамида (200 мг, 0,86 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли раствор комплекса борана с тетрагидрофураном (1,0 М в ТГФ, 4,0 мл, 4,0 ммоль). Затем полученную смесь нагревали до 60 °С в течение 2 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли MeOH и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением *N*-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина.

Общий способ E



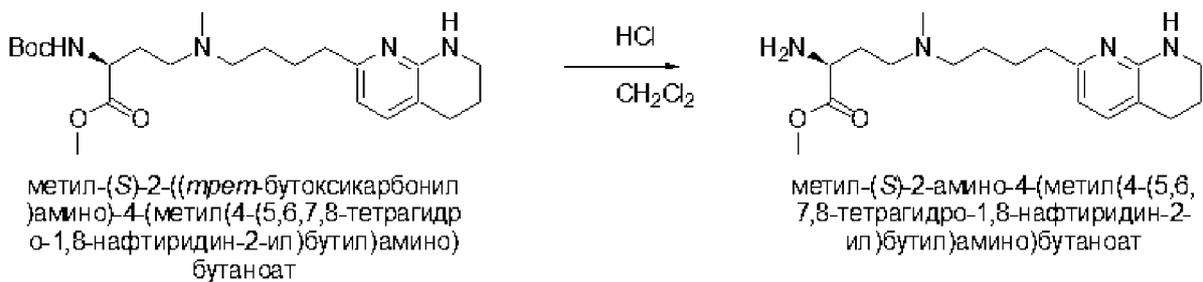
***N*-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин (5).** К раствору *N*-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамида (15,5 г, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (124 мл) при комнатной температуре медленно добавляли LiAlH₄ (1,0 М в ТГФ, 123 мл, 2,2 экв.) и нагревали полученную смесь до кипения с обратным холодильником в течение 20 часов, а затем охлаждали до 0 °С. К полученному раствору добавляли H₂O (4,7 мл), затем 1 М NaOH (4,7 мл), затем H₂O (4,7 мл) и нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение 30 минут, после чего добавляли твердый MgSO₄ и перемешивали еще 30 минут. Полученную смесь отфильтровывали и промывали осадок на фильтре ТГФ. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением *N*-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина.

Общий способ F



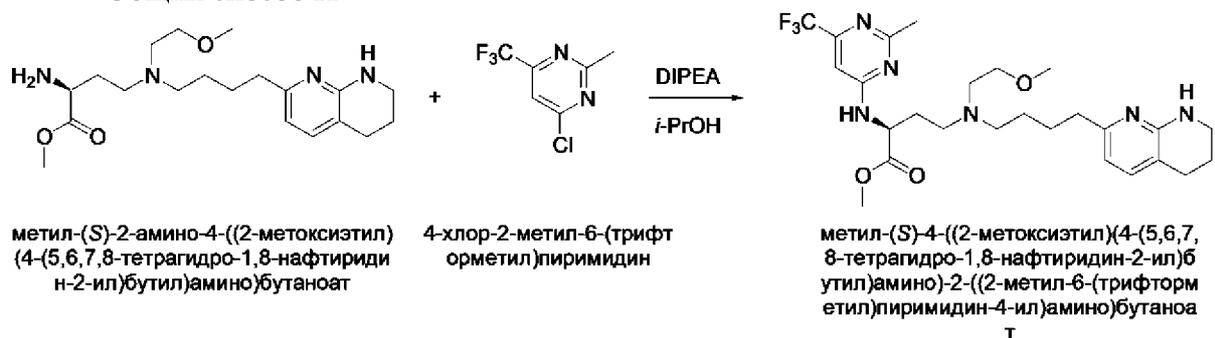
метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат. К смеси N-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин (5) (187 мг, 0,85 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (0,12 мл, 2,05 ммоль), затем метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутаноат (217 мг, 0,94 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 минут, после чего к реакционной смеси добавляли цианоборгидрид натрия (80 мг, 1,28 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут, а затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата.

Общий способ G



метил-(S)-2-амино-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат. К раствору метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (152 мг, 0,35 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при комнатной температуре добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4 ммоль) и оставляли полученную смесь перемешиваться на 2 часа. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением метил-(S)-2-амино-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата в виде тригидрохлоридной соли.

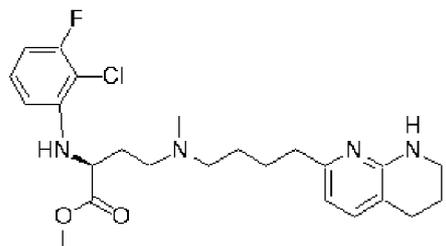
Общий способ H



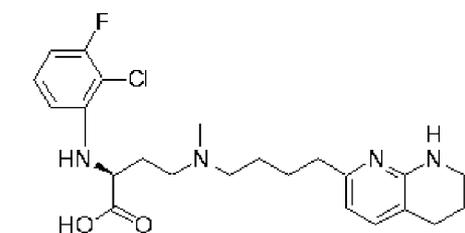
Раствор метил-(S)-2-амино-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата тригидрохлорида (80 мг, 0,16 ммоль), 4-хлор-2-метил-6-(трифторметил)пиримидина (64 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,31 ммоль) в *i*-PrOH (1 мл) нагревали при 60 °C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением метил-

(S)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутаноата.

Общий способ Р



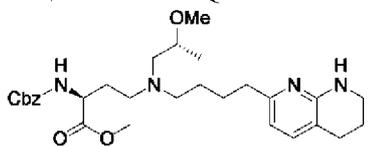
метил-(S)-2-((2-хлор-3-фторфенил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат



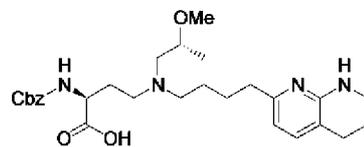
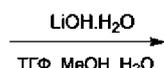
(S)-2-((2-хлор-3-фторфенил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота

(S)-2-((2-хлор-3-фторфенил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. К раствору метил-(S)-2-((2-хлор-3-фторфенил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата в смеси 4:1:1 ТГФ/МеОН/Н₂О при комнатной температуре добавляли гидроксид лития (приблизительно четыре эквивалента) и перемешивали полученную смесь в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали полученный неочищенный остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (S)-2-((2-хлор-3-фторфенил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты в виде трифторацетатной соли.

Общий способ Q



метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат

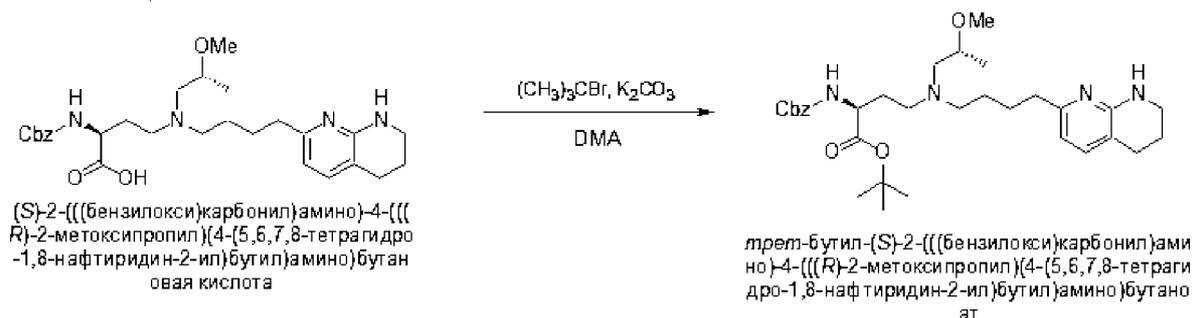


(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота

(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. К смеси метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (1 г, 1,90 ммоль) в Н₂О (3 мл), ТГФ (3 мл) и МеОН (3 мл) добавляли LiOH•Н₂О (159,36 мг, 3,80 ммоль) и затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали полученную смесь *in vacuo*. Смесь доводили до рН=6 с помощью АсОН (2 мл) и концентрировали остаток *in vacuo* с получением остатка, соединения (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=513,5$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d): δ м.д. 7,25-7,37 (м, 5 H), 7,00 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,81 (шд, J=7,50 Гц, 1 H), 6,22 (д, J=7,28 Гц, 1 H₆) 4,93-5,05 (м, 2 H), 3,68-3,77 (м, 1 H), 3,25-3,34 (м, 1 H), 3,15-3,24 (м, 5 H), 2,58 (шт, J=6,06 Гц, 2

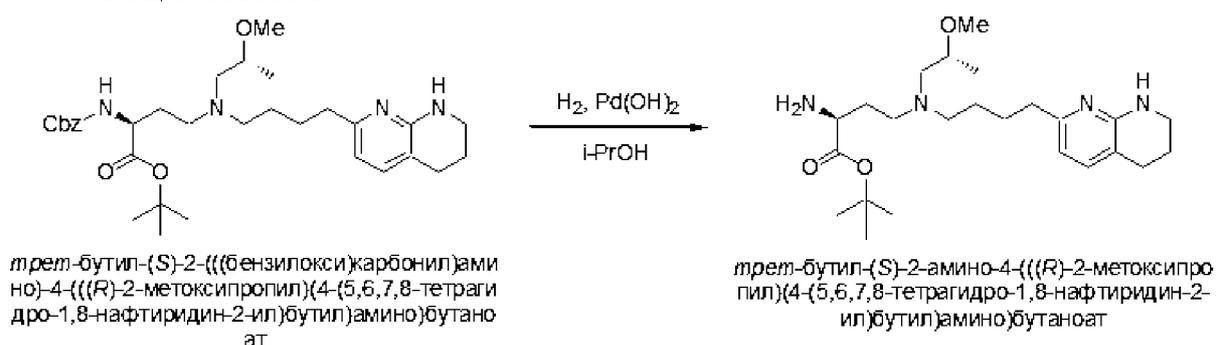
H), 2,29-2,49 (м, 8 H), 2,16 (шдд, J=12,90, 6,06 Гц, 1 H), 1,69-1,78 (м, 2 H), 1,58-1,68 (м, 1 H), 1,53 (квинтет, J=7,39 Гц, 2 H), 1,28-1,40 (м, 2 H), 1,00 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

Общий способ R



трет-бутил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат: К раствору (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (300 мг, 523,84 мкмоль, соль НОАс) в DMA (4 мл) добавляли N-бензил-N, N-диэтилэтанаминия хлорид (119,32 мг, 523,84 мкмоль), K_2CO_3 (1,88 г, 13,62 ммоль), 2-бром-2-метилпропан (3,45 г, 25,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 часов при 55 °С, и затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ с получением трет-бутил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=569,3$ (M+H)⁺.

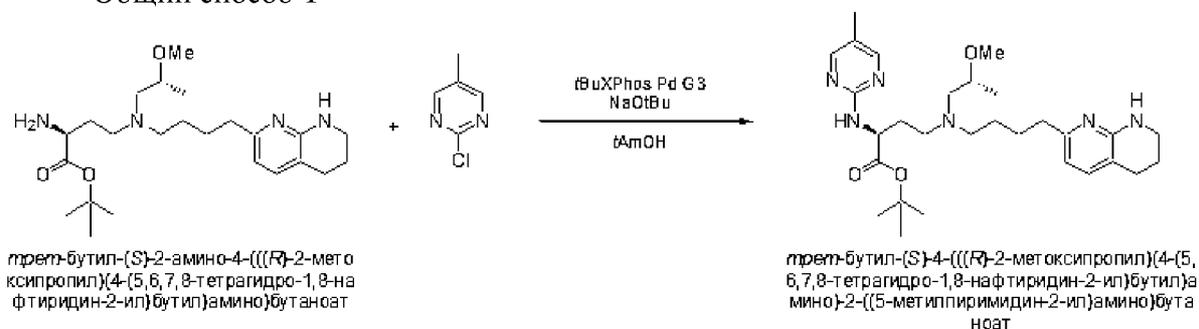
Общий способ S



трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат. К раствору трет-бутил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (107 мг, 188,13 мкмоль) в i-PrOH (2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (26 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв.дюйм) при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-

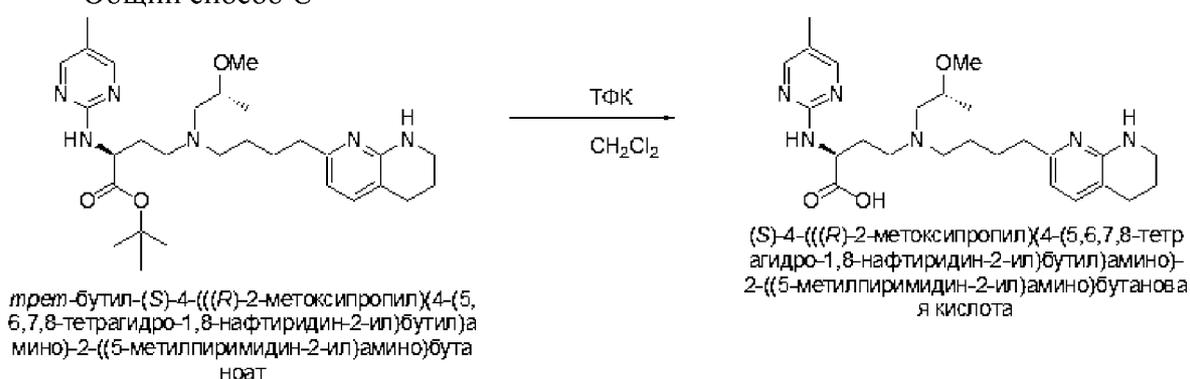
тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=435,5$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7,06 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,34 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,98 (шс, 1 H), 3,38-3,44 (м, 4 H), 3,34 (с, 3 H), 2,69 (т, J=6,30 Гц, 2 H), 2,51-2,59 (м, 5 H), 2,31 (дд, J=13,39, 5,56 Гц, 1 H), 1,86-1,94 (м, 5 H), 1,49-1,69 (м, 6 H), 1,47 (с, 9 H), 1,13 (д, J=6,11 Гц, 3 H).

Общий способ Т



tert-бутил-(S)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутаноат. К раствору (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата, трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (100 мг, 230,09 мкмоль) и 2-хлор-5-метилпиримидина (24,65 мг, 191,74 мкмоль) в 2-метил-2-бутаноле (2 мл) добавляли t-BuONa (2 М в ТГФ, 191,74 мкл) и [2-(2-аминофенил)фенил]метилсульфонилоксипалладий, ди-трет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (15,23 мг, 19,17 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 14 часов. Смесь концентрировали in vacuo с получением (S)-трет-бутил-4-(((S)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутаноата. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=527,3$ (M+H)⁺.

Общий способ U



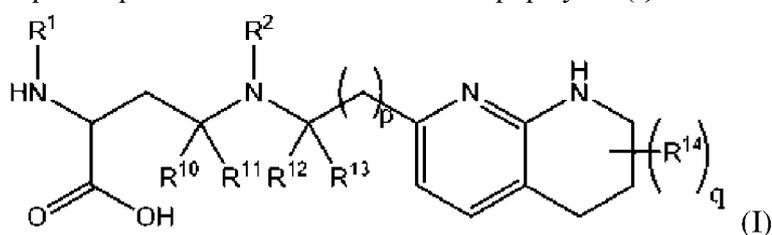
(S)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота. К раствору трет-бутил-(S)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутаноата (80 мг, 151,89 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (254,14 мг, 2,23 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и очищали полученный неочищенный остаток препаративной ВЭЖХ с получением соединения (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановой кислоты. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=471,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,57 (шс, 2 H), 7,60 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,67 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,81-4,86 (м, 1 H), 3,86 (шс, 1 H), 3,41-3,59 (м, 4 H), 3,39 (с, 3 H), 3,33-3,38 (м, 1 H), 3,12-3,30 (м, 3 H), 2,76-2,86 (м, 4 H), 2,54 (шс, 1 H), 2,39 (шд, J=8,82 Гц, 1 H), 2,30 (с, 3 H), 1,76-1,99 (м, 6 H), 1,22 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

НУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующие нумерованные варианты реализации иллюстрируют некоторые аспекты данного изобретения.

Вариант реализации 1. Соединение формулы (I)



или его соль, где:

R¹ представляет собой C₆-C₁₄ арил или 5-10-членный гетероарил, причем C₆-C₁₄ арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены группой R^{1a};

R² представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный группой R^{2a}; C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{2b}; 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный группой R^{2c}; или -S(O)₂R^{2d};

каждый R^{1a} независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₄-C₈ циклоалкенил, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, C₆-C₁₄ арил, дейтерий, галоген, -CN, -OR³, -SR³, -NR⁴R⁵, -NO₂, -C=NH(OR³), -C(O)R³, -OC(O)R³, -C(O)OR³, -C(O)NR⁴R⁵, -NR³C(O)R⁴, -NR³C(O)OR⁴, -NR³C(O)NR⁴R⁵, -S(O)R³, -S(O)₂R³, -NR³S(O)R⁴, -NR³S(O)₂R⁴, -S(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵ или -P(O)(OR⁴)(OR⁵), где каждый R^{1a}, если это возможно, независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, оксо, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -C(O)R⁶, -CN, -S(O)R⁶, -S(O)₂R⁶, -P(O)(OR⁶)(OR⁷), C₃-C₈ циклоалкилом, 3-12-членным гетероциклом, 5-10-членным гетероарилом, C₆-C₁₄ арилом или C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, оксо, -OH или галогеном;

каждый R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2e} и R^{2f} независимо представляет собой оксо или R^{1a};

R^{2d} представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный группой R^{2e} или C₃-C₅ циклоалкилом, необязательно замещенным группой R^{2f};

R³ независимо представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₄ арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, причем C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₄ арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл для R³ независимо

необязательно замещены галогеном, дейтерием, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-\text{OH}$ или оксо;

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил, причем $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил для R^4 и R^5 независимо необязательно замещены дейтерием, галогеном, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-\text{OH}$ или оксо;

или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, оксо или $-\text{OH}$;

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

или R^6 и R^7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном или оксо;

R^8 и R^9 , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

или R^8 и R^9 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, оксо или галогеном;

каждый R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород или дейтерий;

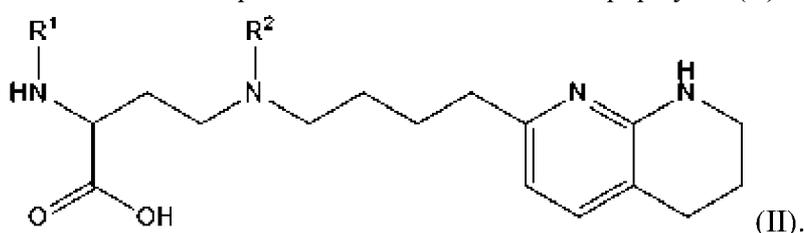
R^{14} представляет собой дейтерий;

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; и

p равен 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9.

Вариант реализации 2. Соединение по варианту реализации 1 или его соль, отличающиеся тем, что по меньшей мере один из R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} , R^{2f} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} представляет собой дейтерий.

Вариант реализации 3. Соединение по варианту реализации 1 или его соль, отличающиеся тем, что R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляют собой водород; p равен 3; и указанное соединение представлено соединением формулы (II):



Вариант реализации 4. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

Вариант реализации 5. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

Вариант реализации 6. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} , где R^{1a} представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном.

Вариант реализации 7. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, необязательно замещенный пиразолилом, метилом, дифторметилом или трифторметилом.

Вариант реализации 8. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, замещенный и метилом, и трифторметилом.

Вариант реализации 9. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой хиназолин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

Вариант реализации 10. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой хиназолин-4-ил, необязательно замещенный галогеном, C_1 - C_6 алкилом, который необязательно замещен галогеном, или C_1 - C_6 алкокси.

Вариант реализации 11. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой хиназолин-4-ил, необязательно замещенный фтором, хлором, метилом, трифторметилом или метокси.

Вариант реализации 12. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} .

Вариант реализации 13. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой: галоген; C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный галогеном; 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом; $-NR^4R^5$; $-NR^3C(O)R^4$; $-S(O)_2R^3$; или оксо.

Вариант реализации 14. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой: фтор; циклобутил, замещенный фтором; пиразолил, замещенный метилом; или $-S(O)_2CH_3$.

Вариант реализации 15. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой $-OR^3$.

Вариант реализации 16. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой $-OR^3$, и R^3 представляет собой: водород; C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном; C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный галогеном; C_6-C_{14} арил, необязательно замещенный галогеном; или 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном или C_1-C_6 алкилом.

Вариант реализации 17. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой $-OR^3$, и R^3 представляет собой: водород; метил; этил; дифторметил; $-CH_2CHF_2$; $-CH_2CF_3$; циклопропил, замещенный фтором; фенил, необязательно замещенный фтором; или пиридинил, необязательно замещенный фтором или метилом.

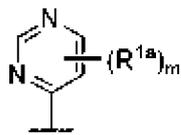
Вариант реализации 18. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11, отличающееся тем, что представляет собой $-CH_2CH_2OCH_3$.

Вариант реализации 19. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный и галогеном, и группой OR^3 , где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил.

Вариант реализации 20. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{2b} .

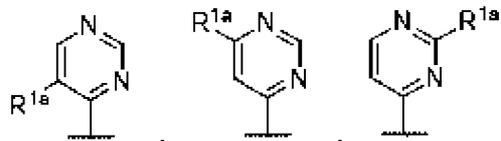
Вариант реализации 21. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой циклопропил.

Вариант реализации 22. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его

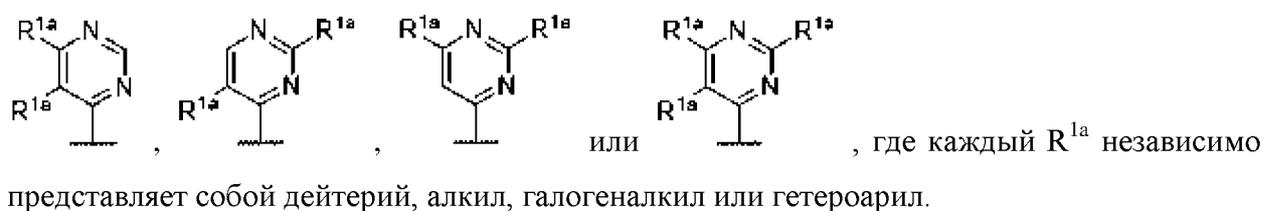


соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой --- , где m равен 0, 1, 2 или 3, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, $-CN$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

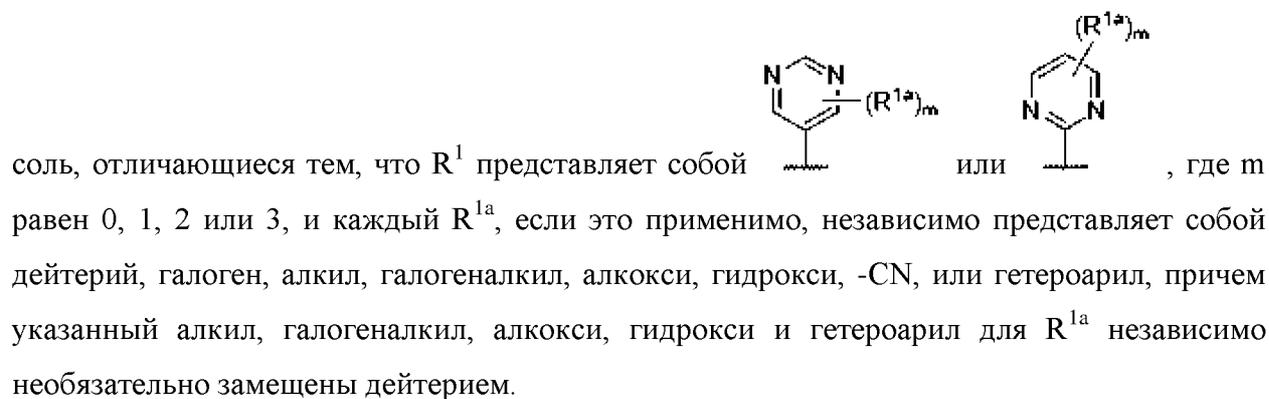
Вариант реализации 23. Соединение по варианту реализации 22 или его соль,



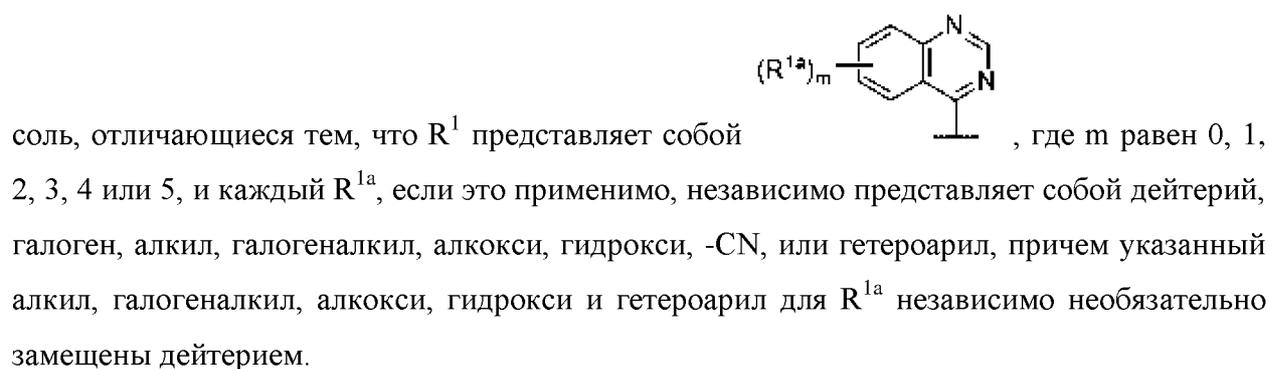
отличающиеся тем, что R^1 представляет собой



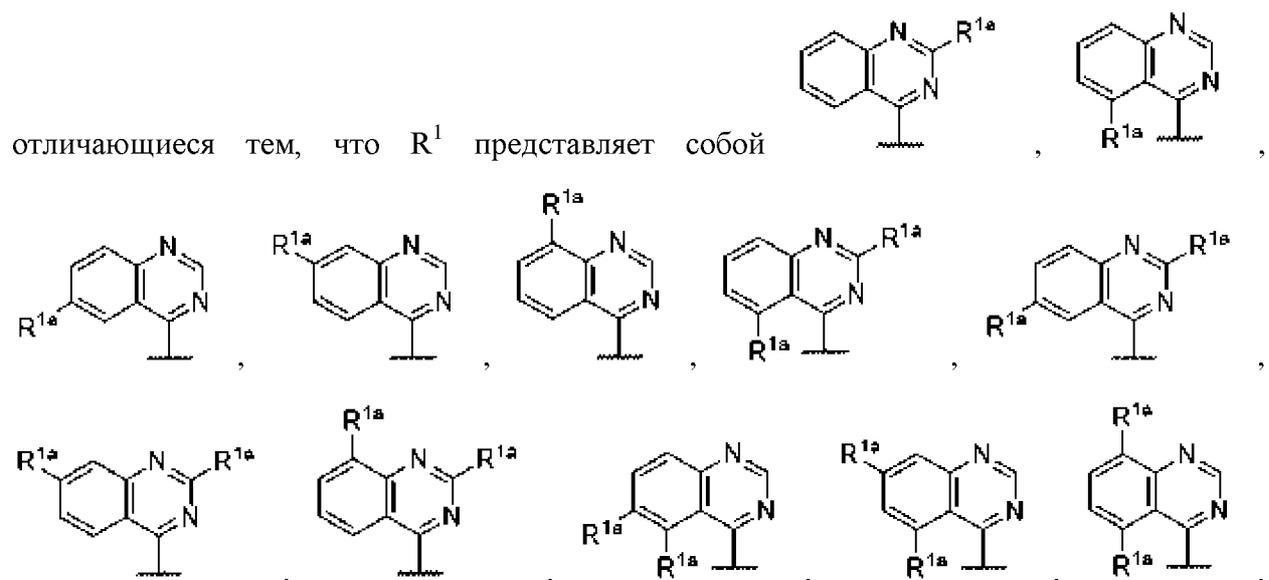
Вариант реализации 24. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его

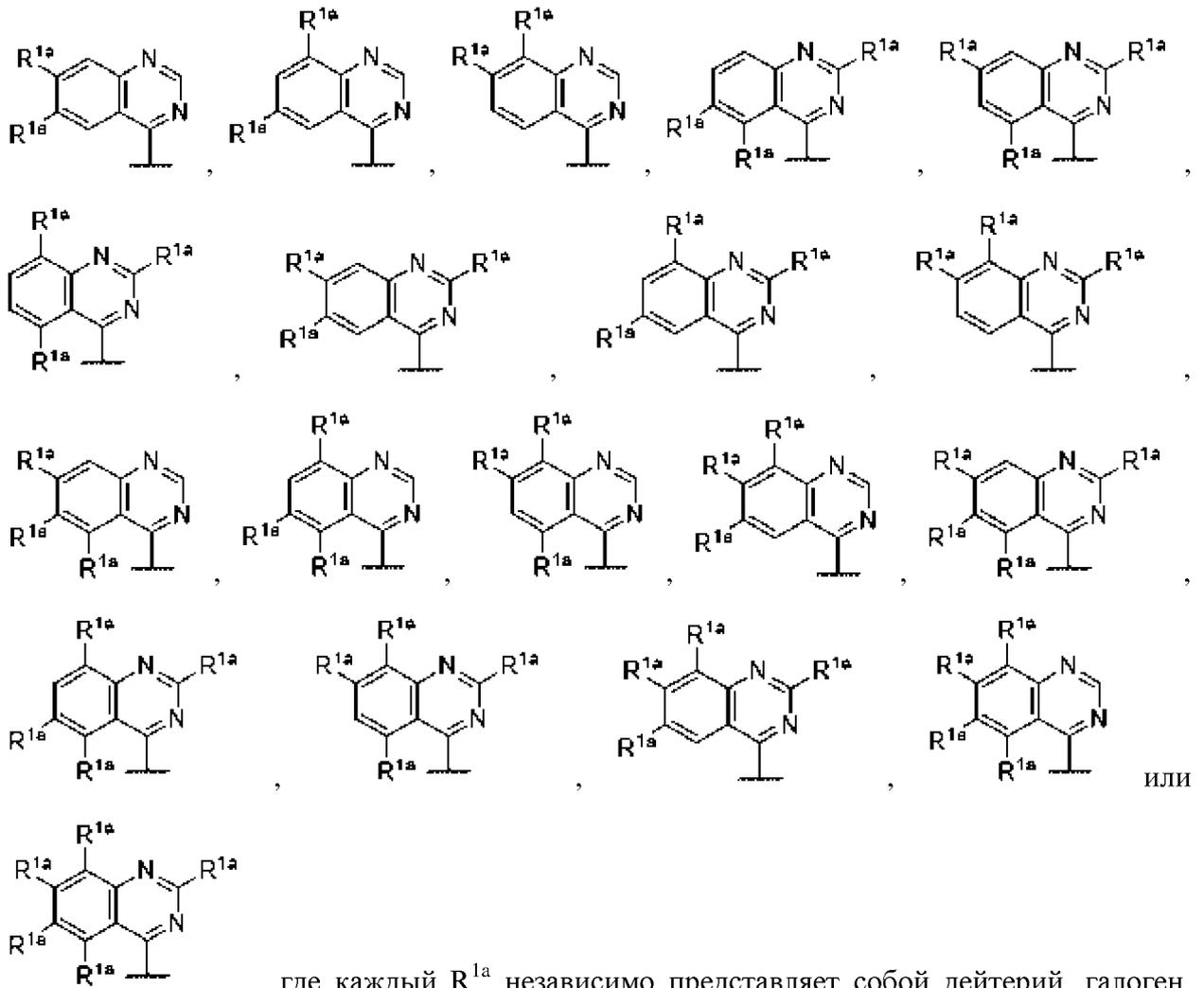


Вариант реализации 25. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его

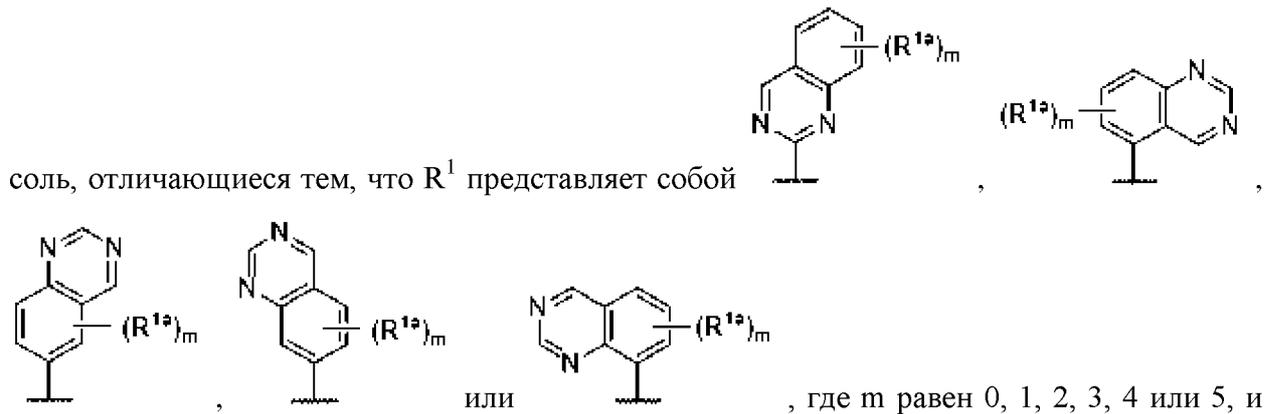


Вариант реализации 26. Соединение по варианту реализации 25 или его соль,

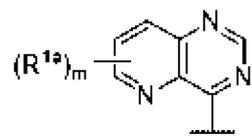




Вариант реализации 27. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его

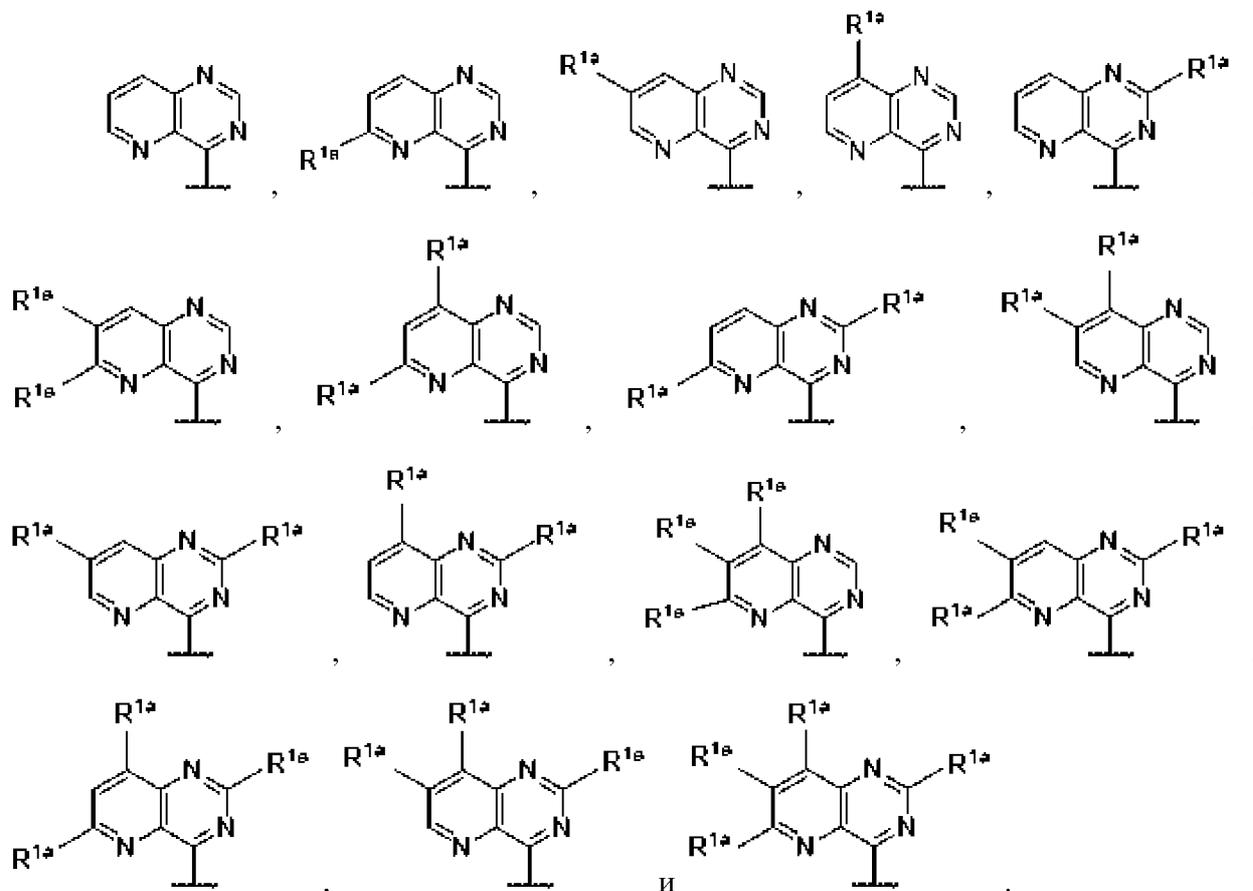


Вариант реализации 28. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его

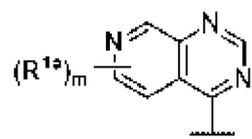


соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой $(R^{1a})_m$, где m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, -CN, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

Вариант реализации 29. Соединение по варианту реализации 28 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 выбран из группы, состоящей из

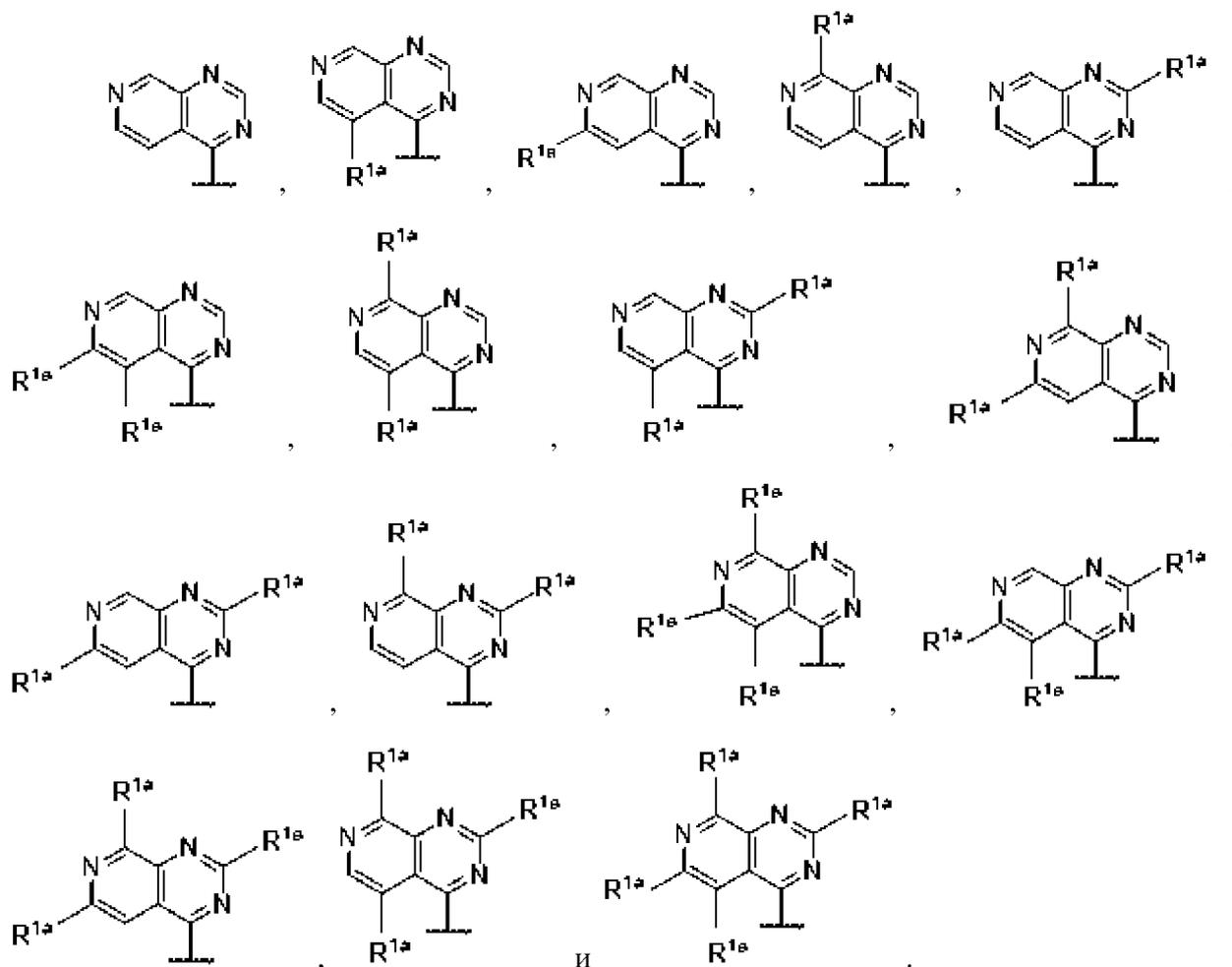


Вариант реализации 30. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его

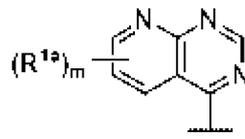


соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой $(R^{1a})_m$, где m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, -CN, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

Вариант реализации 31. Соединение по варианту реализации 30 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 выбран из группы, состоящей из

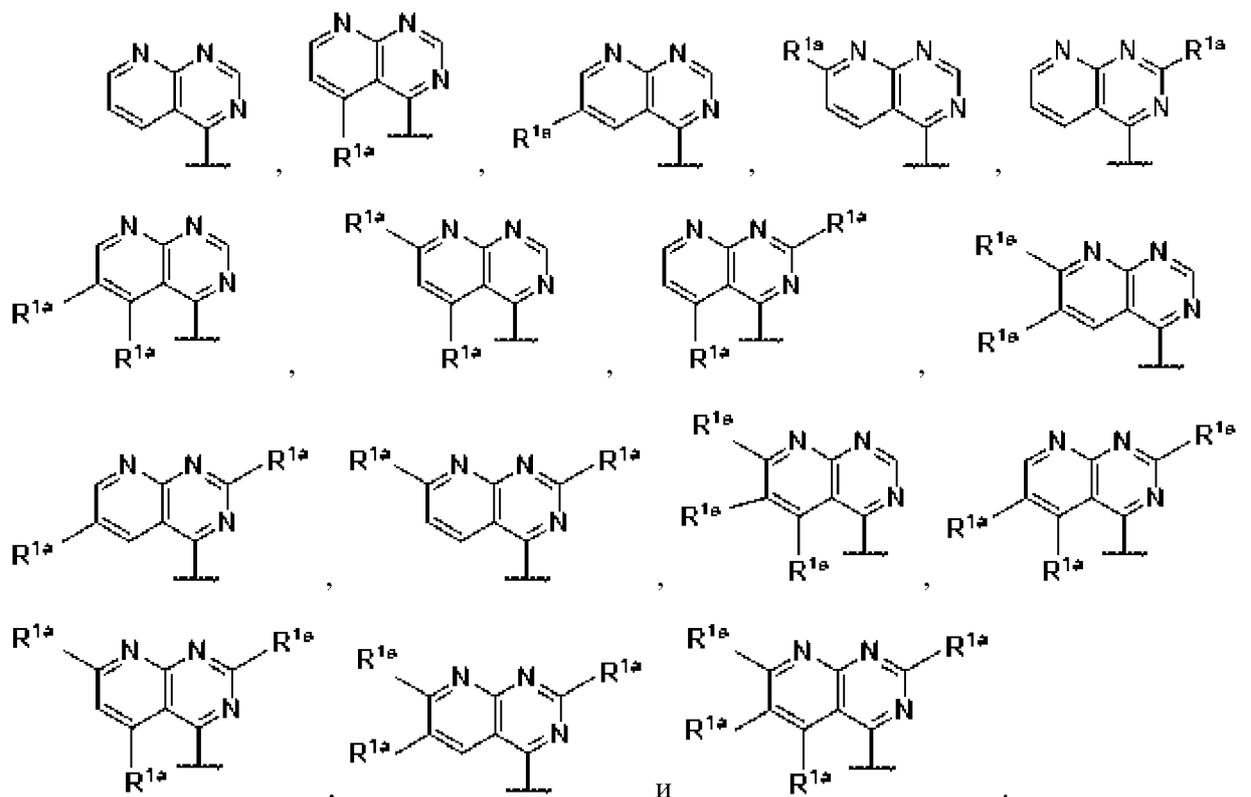


Вариант реализации 32. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его

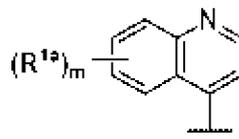


соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой $(R^{1a})_m$, где m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, $-CN$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

Вариант реализации 33. Соединение по варианту реализации 32 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 выбран из группы, состоящей из

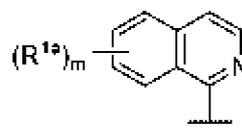


Вариант реализации 34. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его



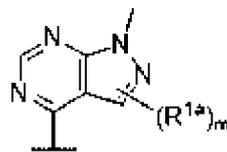
соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой , где m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, -CN, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

Вариант реализации 35. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его

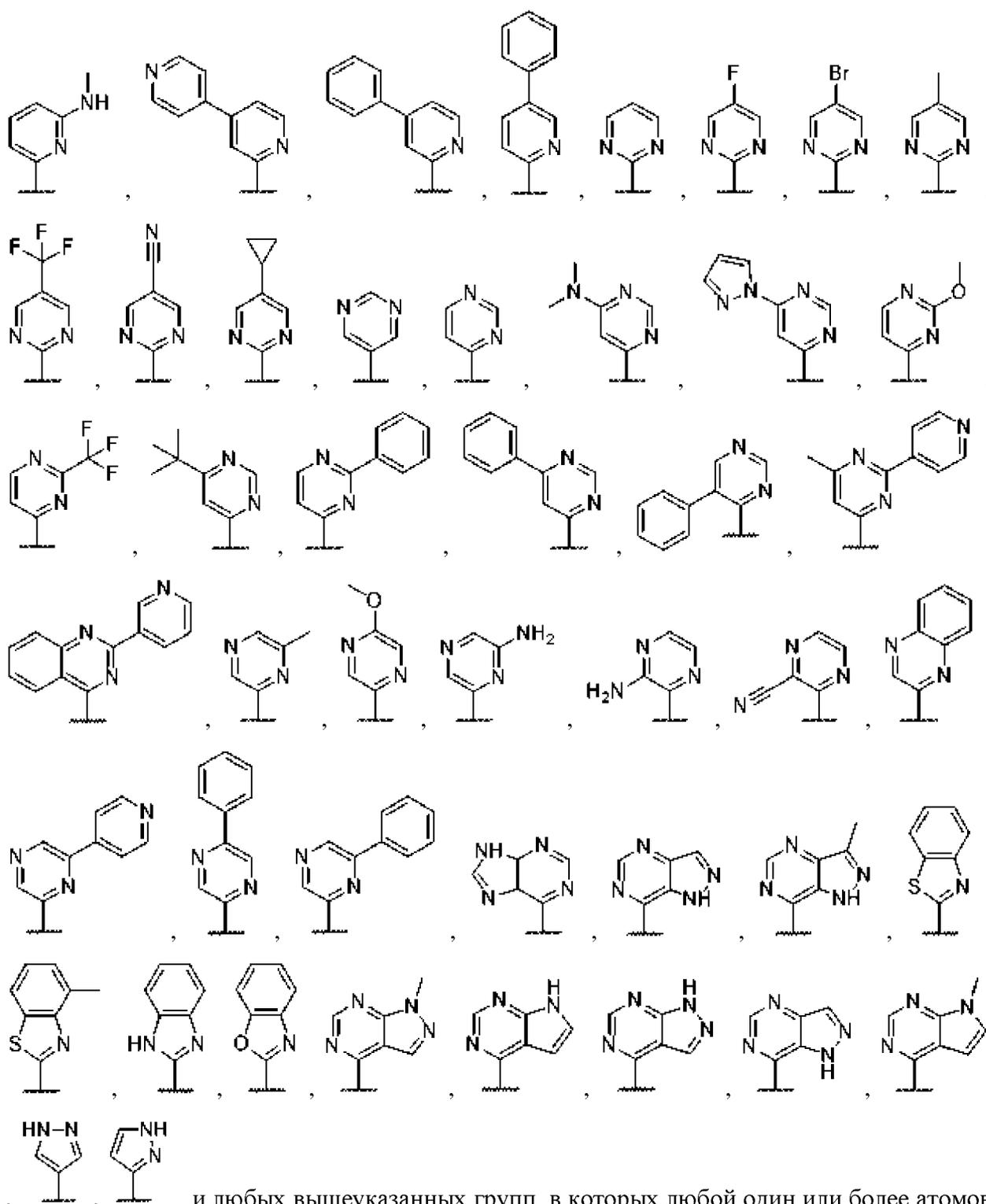


соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой , где m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, -CN, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

Вариант реализации 36. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его

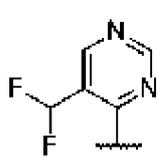
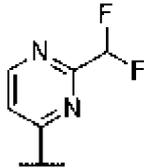


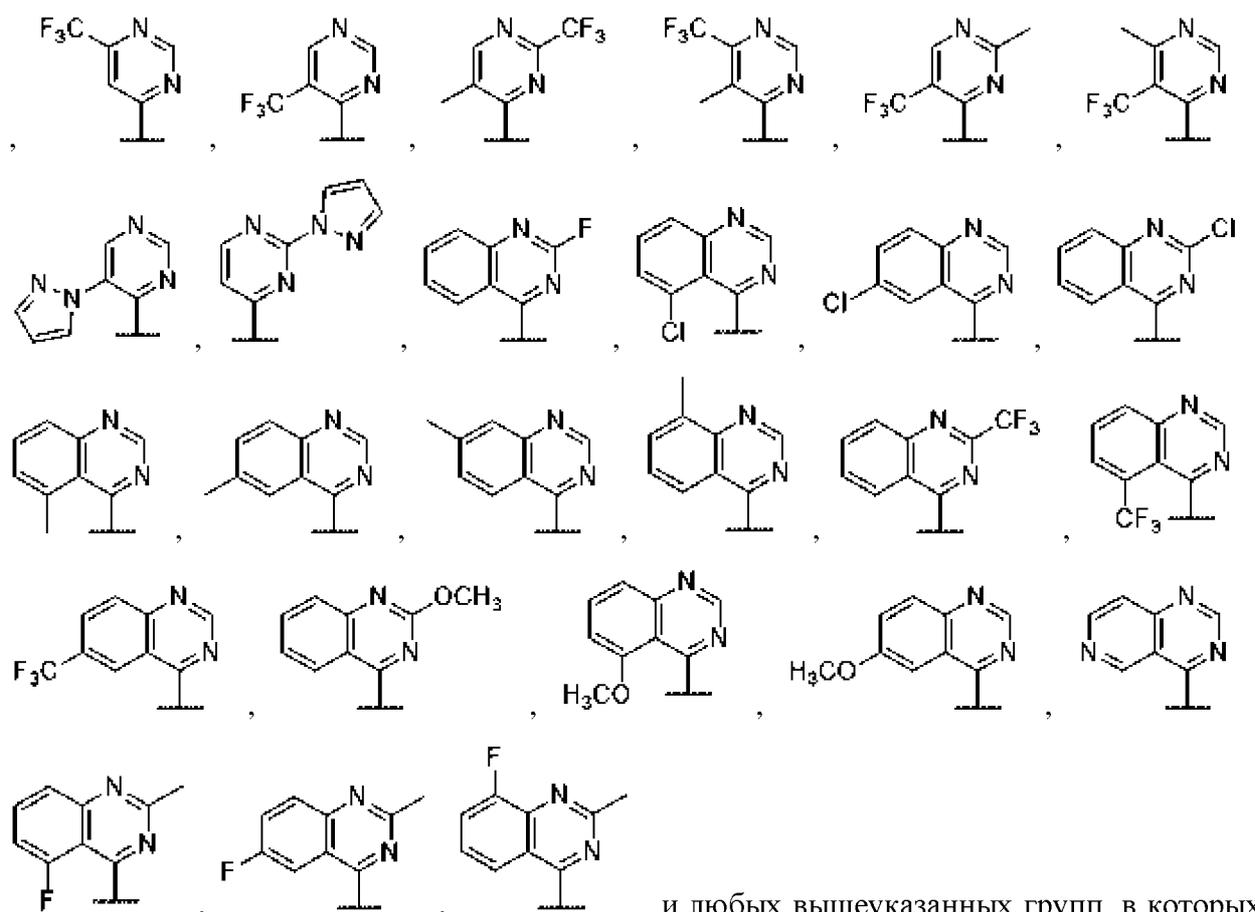
соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой , где m равен 0, 1



, , , и любых вышеуказанных групп, в которых любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия.

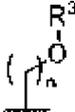
Вариант реализации 39. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его

соль, отличающиеся тем, что R^1 выбран из группы, состоящей из , 

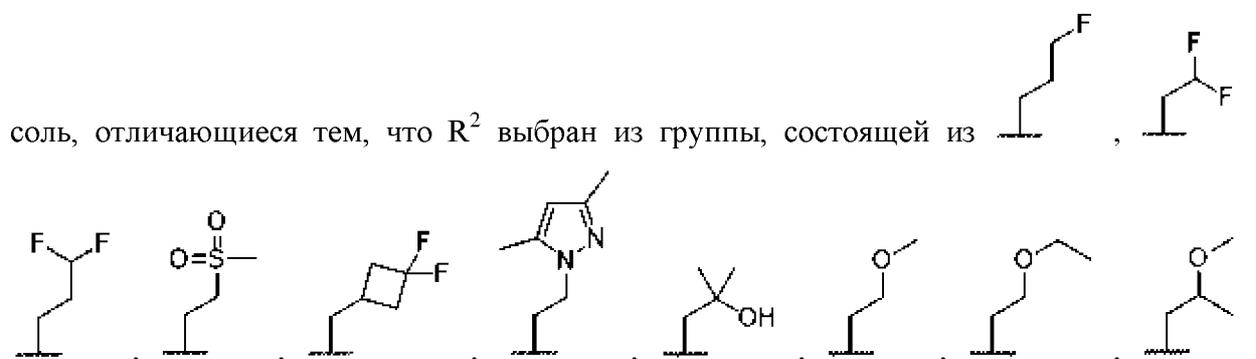


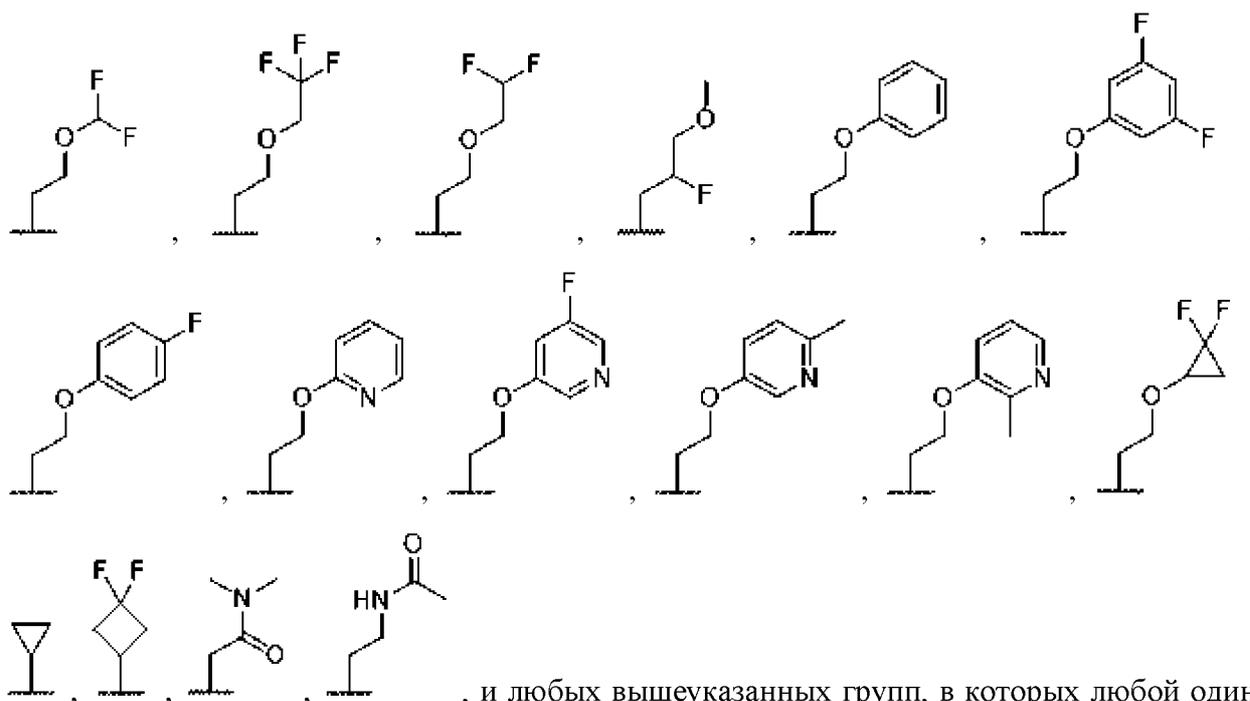
любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия.

Вариант реализации 40. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или

его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой , где n равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и R^3 представляет собой C_1 - C_2 алкил, необязательно замещенный фтором; фенил, необязательно замещенный фтором; пиридинил, необязательно замещенный фтором или метилом; или циклопропил, необязательно замещенный фтором.

Вариант реализации 41. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его





Вариант реализации 42. Соединение или его соль, выбранные из соединений № 1-66 на Фиг. 1.

Вариант реализации 43. Соединение или его соль, выбранные из соединений № 1-147.

Вариант реализации 44. Соединение или его соль, выбранные из соединений № 1-665.

Вариант реализации 45. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов реализации 1-44 или его соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Вариант реализации 46. Способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по любому из вариантов реализации 1-44 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации 47. Способ по варианту реализации 46, отличающийся тем, что фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких, фиброз печени, фиброз кожи, фиброз сердца, фиброз почек, желудочно-кишечный фиброз, первичный склерозирующий холангит или билиарный фиброз.

Вариант реализации 48. Набор, содержащий соединение по любому из вариантов реализации 1-44 или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант реализации 49. Набор по варианту реализации 48, дополнительно содержащий инструкции по лечению фиброзного заболевания.

Вариант реализации 50. Способ ингибирования интегрин $\alpha\nu\beta 6$ у индивидуума, включающий введение соединения по любому из вариантов реализации 1-44 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации 51. Способ ингибирования активации $TGF\beta$ в клетке, включающий введение в клетку соединения по любому из вариантов реализации 1-44 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации 52. Применение соединения по любому из вариантов реализации 1-44 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения фиброзного заболевания.

Вариант реализации 53. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_3 - C_5 алкил, замещенный и фтором, и группой $-OCH_3$.

Вариант реализации 54. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой $-OR^3$, и R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный фтором.

Вариант реализации 55. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой $-OR^3$, и R^3 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный фтором или метилом.

Вариант реализации 56. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой галоген.

Вариант реализации 57. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой дейтерий.

Вариант реализации 58. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо-группой.

Вариант реализации 59. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой 4-5-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо-группой.

Вариант реализации 60. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой C_6 - C_{14} арил, необязательно замещенный галогеном или группой $-OR^6$.

Вариант реализации 61. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном или группой $-OR^6$.

Вариант реализации 62. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом.

Вариант реализации 63. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой пиразолил, необязательно замещенный метилом.

Вариант реализации 64. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный $-CN$, галогеном или группой $-OR^6$.

Вариант реализации 65. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой $-S(O)_2R^3$.

Вариант реализации 66. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой пиридил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

Вариант реализации 67. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой индазол, необязательно замещенный группой R^{1a} .

Вариант реализации 68. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой 1H-пирролопиридил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

Вариант реализации 69. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой хинолинил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

Вариант реализации 70. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

Вариант реализации 71. Соединение по варианту реализации 1, 2 или 3 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой индан, необязательно замещенный группой R^{1a} .

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Химические реакции в описанных примерах синтеза могут быть без труда адаптированы для получения множества других соединений по данному изобретению, и альтернативные способы получения соединений по данному изобретению считаются входящими в объем настоящего изобретения. Например, синтез не приведенных в качестве примера соединений по данному изобретению может быть успешно осуществлен посредством модификаций, понятных специалистам в данной области техники, например, посредством соответствующей защиты мешающих групп, посредством использования

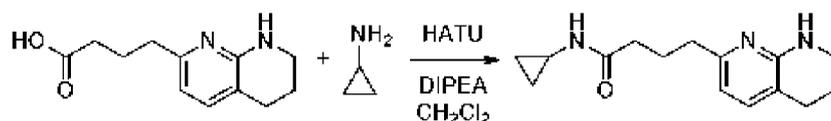
других подходящих реагентов, известных в данной области техники, но отличных от описанных в настоящем документе, или посредством осуществления стандартных модификаций условий реакции. Альтернативно, для получения других соединений согласно настоящему изобретению признаны пригодными другие реакции, описанные в настоящем документе, или известные в данной области техники.

Для примеров, описанных в данном документе, ссылка на общий способ означает, что реакцию проводили с использованием таких же условий и параметров реакции, как в приведенных выше общих способах.

СПОСОБЫ

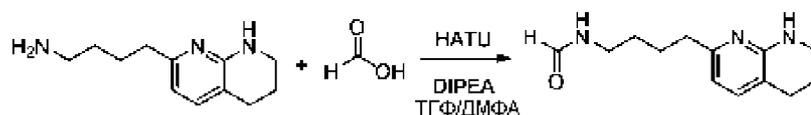
Соединения, предложенные в данном документе, могут быть получены в соответствии со схемами, примеры которых представлены в разделах «Способы» и «Примеры». При выполнении указанных способов могут быть сделаны незначительные изменения температур, концентраций, продолжительности реакции и других параметров, которые не оказывают существенного влияния на результаты предложенных способов.

Способ А



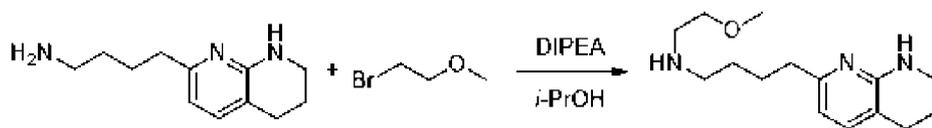
N-циклопропил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид. К смеси гидрохлорида 4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутановой кислоты (5,0 г, 19,48 ммоль) и циклопропанамина (1,51 мл, 21,42 ммоль) в CH₂Cl₂ (80 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (13,57 мл, 77,9 ммоль). Затем к полученной смеси добавляли HATU (8,1 г, 21,42 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением N-циклопропил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид.

Способ В



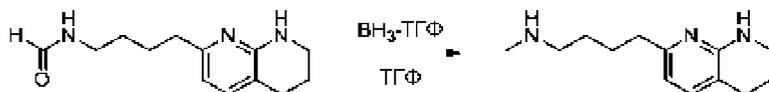
N-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)формамид. К смеси 4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин (351 мг, 1,71 ммоль) и муравьиной кислоты (0,09 мл, 2,22 ммоль) в 4:1 смеси ТГФ/ДМФА (5 мл) добавляли HATU (844 мг, 2,22 ммоль), затем DIPEA (0,89 мл, 5,13 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 1 час. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением N-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)формамида.

Способ С



N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин. Смесь 4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина (300 мг, 1,46 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтана (0,11 мл, 1,17 ммоль) и DIPEA (0,25 мл, 1,46 ммоль) в *i*-PrOH (3 мл) нагревали до 70 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* и очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина.

Способ D



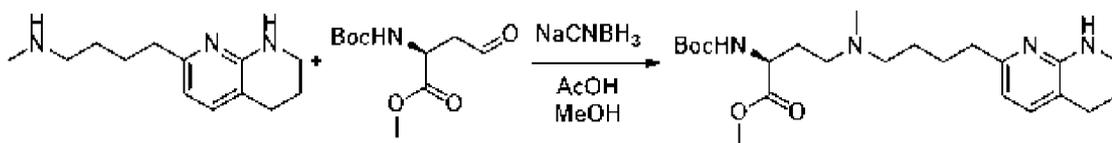
N-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин. К раствору N-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)формамида (200 мг, 0,86 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли раствор комплекса борана с тетрагидрофураном (1,00 М в ТГФ, 4,0 мл, 4,0 ммоль). Затем полученную смесь нагревали до 60 °С в течение 2 часов и затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли MeOH и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением N-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина.

Procedure E



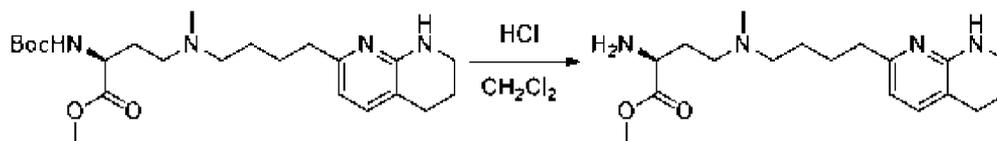
N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин (5). К раствору N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамида (15,5 г, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (124 мл) при комнатной температуре медленно добавляли LiAlH₄ (1,0 М в ТГФ, 123 мл, 2,2 экв.) и нагревали полученную смесь до кипения с обратным холодильником в течение 20 часов, а затем охлаждали до 0 °С. К полученному раствору добавляли H₂O (4,7 мл), затем 1 М NaOH (4,7 мл), затем H₂O (4,7 мл) и нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение 30 минут, после чего добавляли твердый MgSO₄ и перемешивали еще 30 минут. Полученную смесь отфильтровывали и промывали осадок на фильтре ТГФ. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина.

Способ F



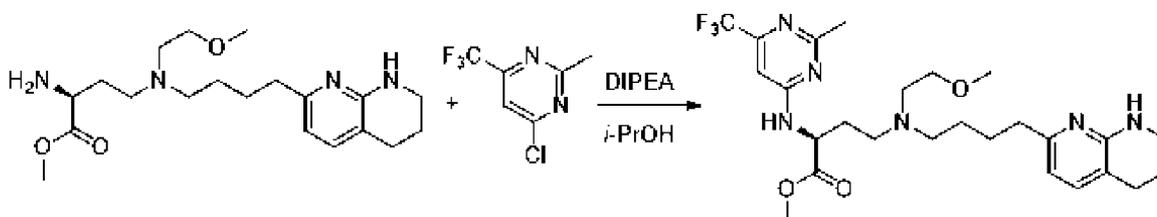
Метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат. К смеси N-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина (5) (187 мг, 0,85 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (0,12 мл, 2,05 ммоль), затем метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутаноат (217 мг, 0,94 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 15 минут, после чего к реакционной смеси добавляли цианоборгидрид натрия (80 мг, 1,28 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата.

Способ G



Метил-(S)-2-амино-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат. К раствору метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (152 мг, 0,35 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при комнатной температуре добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4 ммоль) и оставляли полученную смесь перемешиваться в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением метил-(S)-2-амино-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата в виде тригидрохлоридной соли.

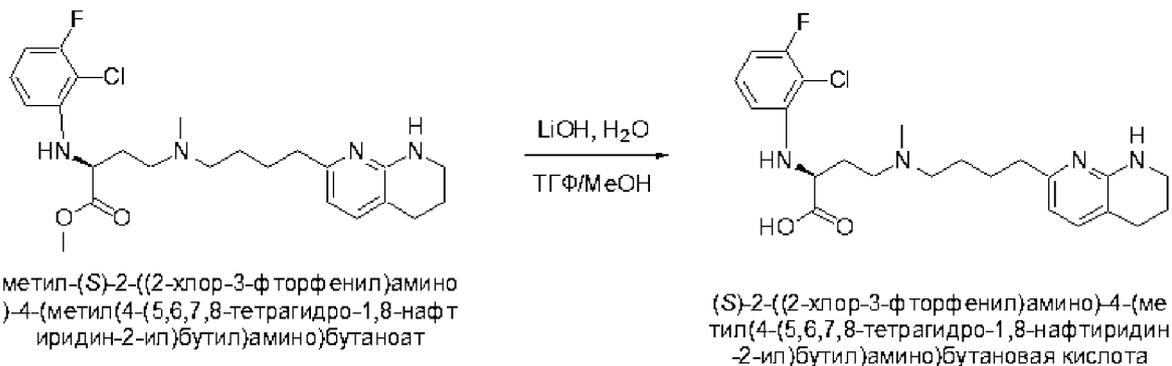
Способ H



Раствор метил-(S)-2-амино-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата тригидрохлорида (80 мг, 0,16 ммоль), 4-хлор-2-метил-6-(трифторметил)пиримидина (64 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,31 ммоль) в *i*-PrOH (1 мл) нагревали при 60 °C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением метил-

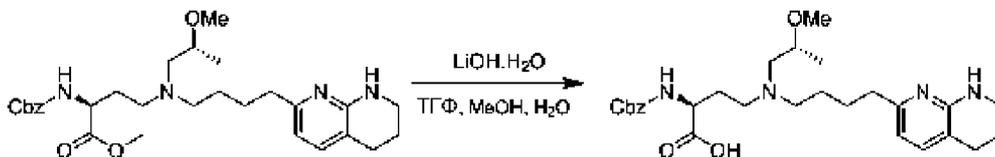
(S)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутаноата.

Способ Р



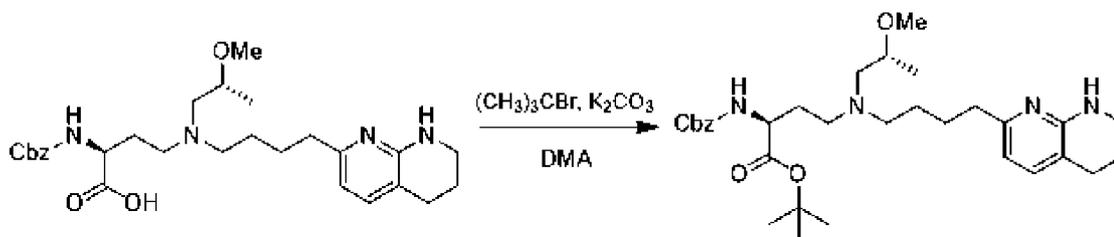
(S)-2-((2-хлор-3-фторфенил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. К раствору метил-(S)-2-((2-хлор-3-фторфенил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата в 4:1:1 смеси ТГФ/МеОН/Н₂О при комнатной температуре добавляли гидроксид лития (приблизительно четыре эквивалента) и перемешивали полученную смесь в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали полученный неочищенный остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (S)-2-((2-хлор-3-фторфенил)амино)-4-(метил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты.

Способ Q



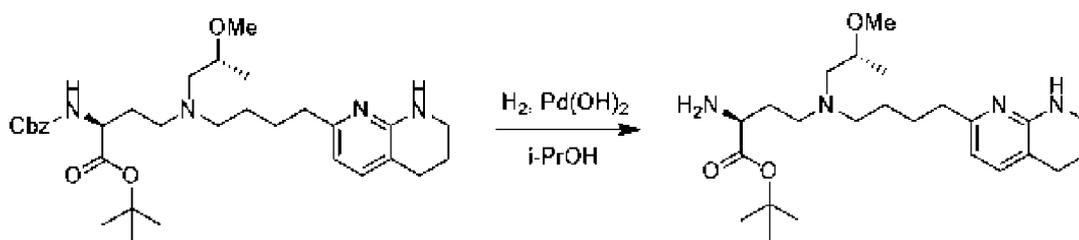
(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. К смеси метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (1 г, 1,90 ммоль) в Н₂О (3 мл) и ТГФ (3 мл) и МеОН (3 мл) добавляли LiОН•Н₂О (159,36 мг, 3,80 ммоль) и затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали полученную смесь *in vacuo*. Смесь доводили до рН=6 с помощью АсОН (2 мл) и концентрировали остаток *in vacuo* с получением остатка, соединения (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=513,5$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d): δ м.д. 7,25-7,37 (м, 5 H), 7,00 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,81 (шд, J=7,50 Гц, 1 H), 6,22 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,93-5,05 (м, 2 H), 3,68-3,77 (м, 1 H), 3,25-3,34 (м, 1 H), 3,15-3,24 (м, 5 H), 2,58 (шт, J=6,06 Гц, 2 H), 2,29-2,49 (м, 8 H), 2,16 (шдд, J=12,90, 6,06 Гц, 1 H), 1,69-1,78 (м, 2 H), 1,58-1,68 (м, 1 H), 1,53 (квинтет, J=7,39 Гц, 2 H), 1,28-1,40 (м, 2 H), 1,00 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

Способ R



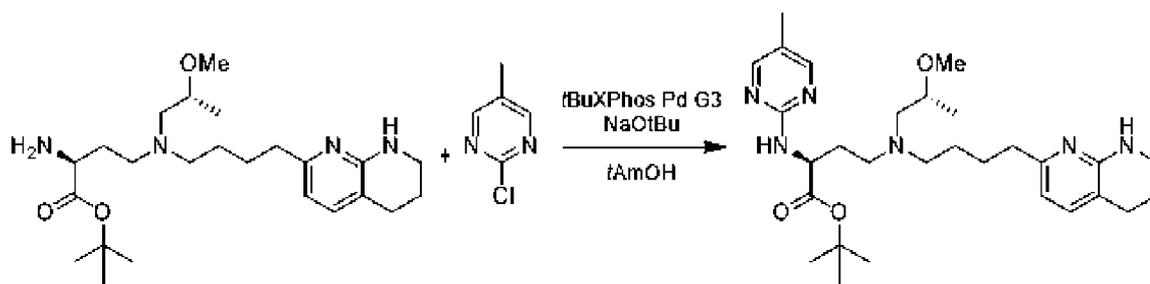
трет-Бутил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат: К раствору (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (300 мг, 523,84 мкмоль, соль НОАс) в DMA (4 мл) добавляли N-бензил-N, N-диэтилэтанаминия хлорид (119,32 мг, 523,84 мкмоль), K₂CO₃ (1,88 г, 13,62 ммоль), 2-бром-2-метилпропан (3,45 г, 25,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 часов при 55 °С и затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ с получением трет-бутил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=569,3 (M+H)⁺.

Способ S



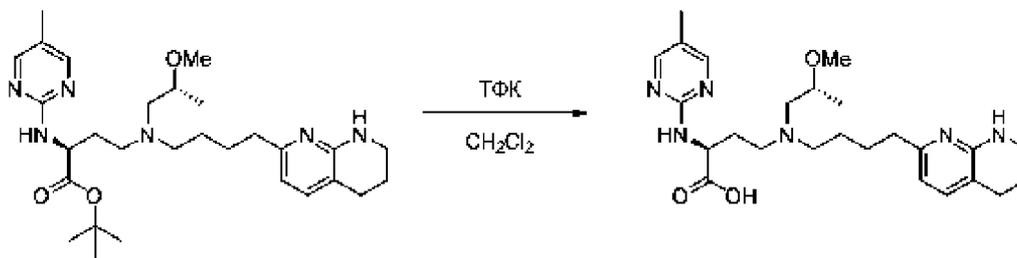
трет-Бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат. К раствору трет-бутил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (107 мг, 188,13 мкмоль) в *i*-PrOH (2 мл) добавляли added Pd(OH)₂ (26 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв.дюйм) при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=435,5 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7,06 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 6,34 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 4,98 (шс, 1 Н), 3,38-3,44 (м, 4 Н), 3,34 (с, 3 Н), 2,69 (т, J=6,30 Гц, 2 Н), 2,51-2,59 (м, 5 Н), 2,31 (дд, J=13,39, 5,56 Гц, 1 Н), 1,86-1,94 (м, 5 Н), 1,49-1,69 (м, 6 Н), 1,47 (с, 9 Н), 1,13 (д, J=6,11 Гц, 3 Н).

Способ Т



трет-Бутил-(S)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутаноат. К раствору (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата, трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (100 мг, 230,09 мкмоль) и 2-хлор-5-метилпиримидина (24,65 мг, 191,74 мкмоль) в 2-метил-2-бутаноле (2 мл) добавляли *t*-BuONa (2 М в ТГФ, 191,74 мкл) и [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилоксипалладий; ди-трет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (15,23 мг, 19,17 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 14 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением (S)-трет-бутил-4-(((S)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутаноата. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=527,3$ (M+H)⁺.

Способ U



(S)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота. К раствору трет-бутил-(S)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метил пиримидин-2-ил)амино)бутаноата (80 мг, 151,89 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (254,14 мг, 2,23 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и очищали полученный неочищенный остаток препаративной ВЭЖХ с получением соединения (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановой кислоты. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=471,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,57 (шс, 2 H), 7,60 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,67 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,81-4,86 (м, 1 H), 3,86 (шс, 1 H), 3,41-3,59 (м, 4 H), 3,39 (с, 3 H), 3,33-3,38 (м, 1 H), 3,12-3,30 (м, 3 H), 2,76-2,86 (м, 4 H), 2,54 (шс, 1 H), 2,39 (шд, J=8,82 Гц, 1 H), 2,30 (с, 3 H), 1,76-1,99 (м, 6 H), 1,22 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

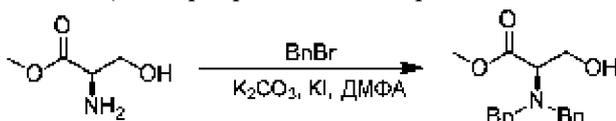
СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Химические реакции в описанных примерах синтеза могут быть без труда адаптированы для получения множества других соединений по данному изобретению, и альтернативные способы получения соединений по данному изобретению считаются входящими в объем настоящего изобретения. Например, синтез не приведенных в качестве примера соединений по данному изобретению может быть успешно осуществлен посредством модификаций, понятных специалистам в данной области техники, например, посредством соответствующей защиты мешающих групп, посредством использования других подходящих реагентов, известных в данной области техники, но отличных от описанных в настоящем документе, или посредством осуществления стандартных модификаций условий реакции. Альтернативно, для получения других соединений согласно настоящему изобретению признаны пригодными другие реакции, описанные в настоящем документе, или известные в данной области техники.

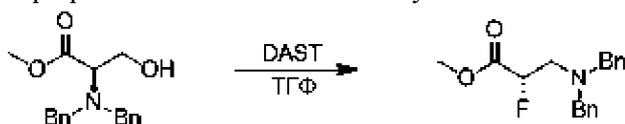
Для примеров, описанных в данном документе, ссылка на способ означает, что реакцию проводили с использованием таких же условий и параметров реакции, как в приведенных выше способах.

Пример А1

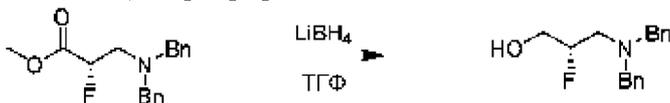
Синтез (S)-2-фтор-3-метоксипропан-1-амина



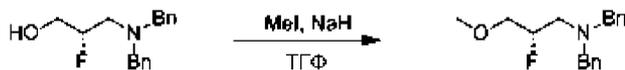
Метил-дибензил-D-серинат. К смеси метил-D-серината гидрохлорида (100 г, 642,76 ммоль) и K_2CO_3 (177,67 г, 1,29 моль) и KI (53,35 г, 321,38 ммоль) в ДМФА (1,5 л) добавляли бензилбромид (241,85 г, 1,41 моль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь гасили с помощью H_2O (3000 мл) и EtOAc (1 л x 3). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением метил-дибензил-D-серината.



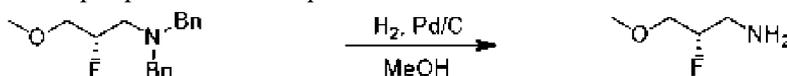
Метил-(S)-3-(дибензиламино)-2-фторпропаноат. К раствору метил-дибензил-D-серината (155 г, 517,77 ммоль) в ТГФ (1,2 л) по каплям добавляли DAST (102,65 г, 636,85 ммоль, 84,14 мл) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь в течение 14 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 л) при 0 °С и экстрагировали EtOAc (500 мл x 3). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением метил-(S)-3-(дибензиламино)-2-фторпропаноата.



(S)-3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ол. К раствору метил-(S)-3-(дибензиламино)-2-фторпропаноата (103 г, 341,79 ммоль) в ТГФ (1 л) добавляли LiBH₄ (14,89 г, 683,58 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 часов. Смесь выливали в водн. NH₄Cl (500 мл) при 0 °С. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (300 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (S)-3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола, который использовали без дополнительной очистки.



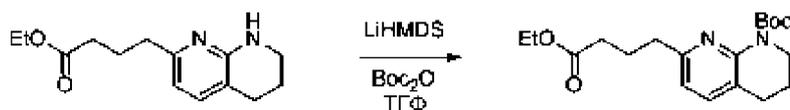
(S)-N, N-дибензил-2-фтор-3-метоксипропан-1-амин. К раствору (S)-3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (51 г, 186,58 ммоль) в ТГФ (400 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 11,19 г, 279,87 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при 0 °С в течение 30 минут. Затем к полученной смеси добавляли йодметан (18,58 мл, 298,52 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь гасили водным раствором NH₄Cl (500 мл) при 0 °С. Водную фазу экстрагировали EtOAc (500 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением (S)-N, N-дибензил-2-фтор-3-метоксипропан-1-амина.



(S)-2-фтор-3-метоксипропан-1-амин. К раствору (S)-N, N-дибензил-2-фтор-3-метоксипропан-1-амина (15 г, 52,20 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли Pd/C (3 г). Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт/кв.дюйм) при 50 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и обрабатывали фильтрат смесью HCl/EtOAc (50 мл), и затем концентрировали *in vacuo* с получением гидрохлорида (S)-2-фтор-3-метоксипропан-1-амина, который использовали без дополнительной очистки.

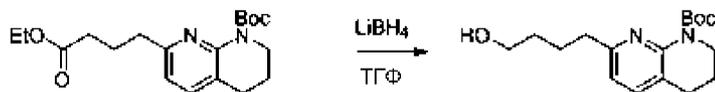
Пример А2

Синтез трет-бутил-7-(4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата

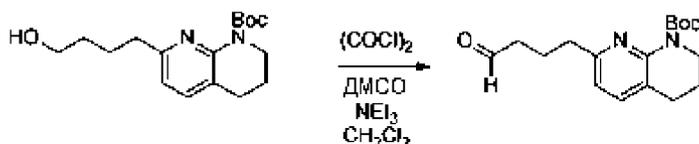


трет-Бутил-7-(4-этокси-4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат. К раствору этил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутаноата (5,25 г, 21,1 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (5,89 мл, 25,4 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (25,4 мл, 25,4 ммоль) при 0 °С. Через 2 часа реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и гасили насыщенным раствором NH₄Cl (50 мл). Через 30

минут перемешивания разделяли слои и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-7-(4-этокси-4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата.



трет-Бутил-7-(4-гидроксibuтил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат. К раствору трет-бутил-7-(4-этокси-4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (6,81 г, 19,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли LiBH_4 (1,0 М в ТГФ, 19,5 мл, 19,5 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи, а затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc . Разделяли слои и экстрагировали водный слой EtOAc . Объединенные органические экстракты промывали H_2O , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-7-(4-гидроксibuтил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата.

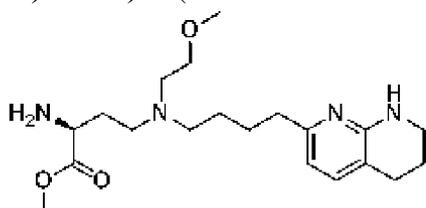


трет-Бутил-7-(4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат.

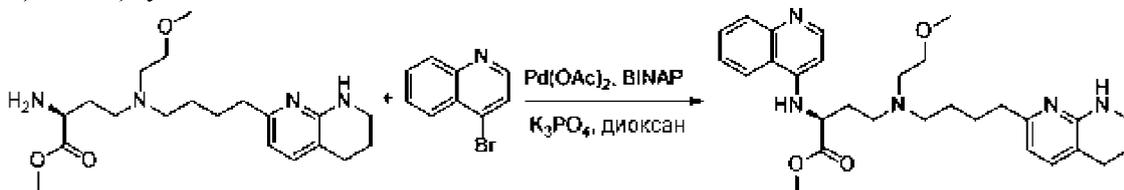
Раствор оксалилхлорида (2,57 мл, 29,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (69 мл) охлаждали до $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 5 минут, после чего добавляли диметилсульфоксид (4,2 мл, 58,6 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Добавляли раствор трет-бутил-7-(4-гидроксibuтил)-3,4-дигидро-2H-1,8-нафтиридин-1-карбоксилата (6,9 г, 22,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (10,5 мл) и перемешивали при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли триэтиламин (10,5 мл, 75,1 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали CH_2Cl_2 . Собирали органический слой и сушили над сульфатом натрия. Органический слой концентрировали с получением трет-бутил-7-(4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки.

Пример А3

Синтез метил-(S)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хинолин-4-иламино)бутаноата



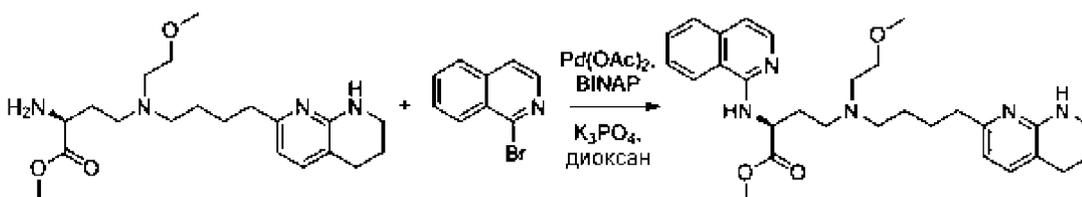
Метил-(S)-2-амино-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтиламином, затем способ Е, способ F и способ G с получением метил-(S)-2-амино-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата.



Метил-(S)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хинолин-4-иламино)бутаноат. В пробирку для микроволнового реактора, содержащую метил-(S)-2-амино-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат (125 мг, 0,3 ммоль), загружали 4-бромхинолин (65 мг, 0,3 ммоль), Pd(OAc)₂ (6,3 мг, 0,03 ммоль), гас-BINAP (35 мг, 0,6 ммоль) и K₃PO₄ (210 мг, 1,0 ммоль), и затем разбавляли диоксаном (2 мл). Смесь дегазировали и затем закрывали и нагревали до 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры, и затем отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением метил-(S)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хинолин-4-иламино)бутаноата.

Пример А4

Синтез метил-(S)-2-(изохинолин-1-иламино)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата



Метил-(S)-2-(изохинолин-1-иламино)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат. В пробирку для микроволнового реактора, содержащую метил-(S)-2-амино-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат (125 мг, 0,3 ммоль), загружали 1-бромизохинолин (65 мг, 0,3 ммоль), Pd(OAc)₂ (6,3 мг, 0,03 ммоль), гас-BINAP (35 мг, 0,6 ммоль) и K₃PO₄ (210 мг, 1,0 ммоль), и затем разбавляли диоксаном (2 мл). Смесь дегазировали и затем закрывали и нагревали до 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и затем отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением метил-(S)-2-(изохинолин-1-иламино)-4-((2-метоксиэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата.

В следующих примерах соединения без описания конкретного способа синтеза могут быть синтезированы способами, описанными в данном документе, например, аналогично соединению 2, схема 1; соединению 81, схема 5; и соединению 213, схема 24.

Например, (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота (соединение 597) может быть получена при небольшом изменении способов, представленных на схеме 1. На стадии 1, 2-(3,5-дифторфенокси)этан-1-амин может быть использован вместо циклопропиламина, и в результате может быть получен аналогичный аминный продукт. Затем аминный продукт можно подвергать снятию Вос-защиты, как на стадии 2, с последующим восстановительным аминированием, как на стадии 3, с получением аналогичного третичного аминного продукта. Полученный третичный аминный продукт можно затем подвергать гидролизу в присутствии основания, как на стадии 4, с последующим снятием бензилкарбаматной защиты в восстановительных условиях, как на стадии 5, с получением аналогичного аминокислотного продукта. Полученный аминокислотный продукт можно затем приводить во взаимодействие с соответствующим образом активированным гетероциклом по реакции S_NAr , например, с 3-хлорпиразин-2-карбонитрилом, с получением описанного соединения. Таким же образом, аналогичный продукт в форме свободной аминокислоты со стадии 5 можно подвергать взаимодействию с аналогичным активированным гетероциклом, как показано на стадии 6, а затем подвергать либо действию восстановительных условий, как показано на стадии 7 схемы 1, либо действию условий перекрестного сочетания, как показано на стадии 2 схемы 5, с получением дополнительных предполагаемых соединений, описанных в данном документе.

Третичные аминные продукты, полученные на стадии 3 схемы 1, в случае использования альтернативных аминов вместо циклопропиламина, в качестве альтернативы можно подвергать гидролизу, как показано на стадии 1 схемы 24, с последующим трет-бутированием кислотного продукта трет-бутилбромидом в присутствии основания, как показано на стадии 2 схемы 24. Полученный продукт, сложный трет-бутиловый эфир, можно подвергать снятию защиты в восстановительных условиях, как на стадии 3 схемы 24, с получением сложного аминоэфира, который можно затем подвергать перекрестному сочетанию на палладиевом катализаторе с соответствующим арил- или гетероарилгалогенидом, как на стадии 4 схемы 24, с получением сложноефирного продукта, который можно подвергать действию кислоты с получением конечного соединения, как на стадии 5 схемы 24.

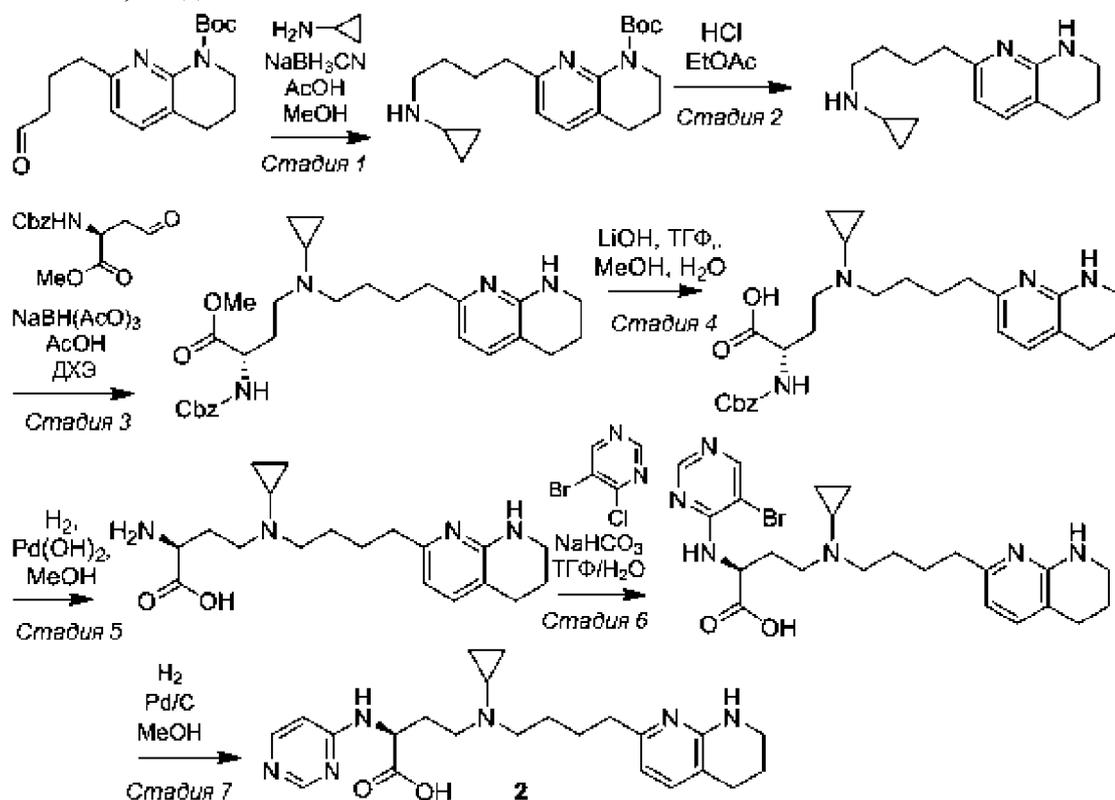
Например, (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)бутановая кислота (соединение 624) может быть получена при небольшом изменении способов, представленных на схеме 1. На стадии 1, 2-(3,5-дифторфенокси)этан-1-амин можно использовать вместо циклопропиламина, что приведет к получению аналогичного аминного продукта. Полученный аминный продукт можно затем подвергать снятию

защитной Вос-группы, как на стадии 2, с последующим восстановительным аминированием, как на стадии 3, с получением аналогичного трет-аминного продукта. Полученный трет-аминный продукт можно подвергать гидролизу, как показано на стадии 1 схемы 24, с последующим трет-бутированием кислотного продукта трет-бутилбромидом в присутствии основания, как показано на стадии 2 схемы 24. Полученный продукт, сложный трет-бутиловый эфир, можно подвергать снятию защиты в восстановительных условиях, как на стадии 3 схемы 24, с получением сложного аминоэфира, который затем можно подвергать перекрестному сочетанию на палладиевом катализаторе, используя 3-бром-1-метил-1H-индазол вместо 6-хлор-N,N-диметилпиримидин-4-амин на стадии 4 схемы 24, с получением сложноэфирного продукта, который можно подвергать действию кислоты с получением описанного соединения.

Соединение 1: (S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с циклопропиламином и способ Н с 4-хлор-6-(дифторметил)пиримидином. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=475,3$. $[M+H]^+$, найдено 475,2.

Соединение 1: (S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с циклопропиламином и способ Н с 4-хлор-6-(дифторметил)пиримидином. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=475,3$. $[M+H]^+$, найдено 475,2.

Схема 1, соединение 2:



Стадия 1: **трет-бутил-7-(4-(циклопропиламино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилат**. К раствору циклопропанамина (22,8 мл, 328,5 ммоль), АсОН (18,8 мл, 328,5 ммоль) и NaBH_3CN (4,13 г, 65,7 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0 °С добавляли раствор трет-бутил-7-(4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилата (10,0 г, 32,9 ммоль) в MeOH (100 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 и перемешивали до прекращения выделения газа, и затем концентрировали *in vacuo* для удаления летучих соединений. Водный слой экстрагировали EtOAc и сушили объединенные органические экстракты над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=346,3$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 346,5.

Стадия 2: **N-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)циклопропанамина**. К раствору трет-бутил-7-(4-(циклопропиламино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилата (2,5 г, 7,24 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли 4 М HCl в EtOAc (1,8 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=246,2$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 246,0.

Стадия 3: **метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**. К смеси метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата (2,59 г, 9,8 ммоль) и N-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)циклопропанамина гидрохлорида (2,5 г, 8,9 ммоль) в ДХЭ (40 мл) добавляли АсОН (761 мкл, 13,3 ммоль) при 0 °С, добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,82 г, 13,3 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и перемешивали до прекращения выделения газа, и затем экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором и затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=495,3$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 495,4.

Стадия 4: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**. К раствору метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (4 г, 7,9 ммоль) в 1:1:1 смеси ТГФ/MeOH/ H_2O (36 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (664 мг, 15,8 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем Смесь доводили до pH=6, осторожно добавляя 1 н. HCl, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=480,3$ $[\text{M}]^+$, найдено 480,1.

Стадия 5: **(S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**. В колбу, содержащую (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановую кислоту (4,5 г, 9,4 ммоль), загружали 20% мас. Pd(OH)₂/C (4,5 г), и затем разбавляли i-PrOH (300 мл) и перемешивали в атмосфере H₂ при 50 фунт/кв.дюйм в течение 48 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой CELITE® и промывали MeOH, и затем концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение m/z=347,2. [M+H]⁺, найдено 347,2.

Стадия 6: **(S)-2-((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**. К раствору трифторацетата (S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 0,3 ммоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (3 мл) добавляли 5-бром-4-хлорпиридин (69 мг, 0,4 ммоль) и NaHCO₃ (137 мг, 1,63 ммоль) и затем перемешивали при 70 °С в течение 2 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 7: **(S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-4-иламино)бутановая кислота**. В колбу, содержащую (S)-2-((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановую кислоту (157 мг, 0,3 ммоль), загружали 20% мас. Pd/C (200 мг) и затем разбавляли MeOH (20 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение 4 часов, и затем фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР⁺): m/z=425,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ м.д. 8,34 (с, 1 H), 7,96 (шс, 1 H), 7,18 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,52 (шс, 1 H), 6,39 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 3,87-4,65 (м, 1 H), 3,34-3,42 (м, 2 H), 2,76-2,96 (м, 2 H), 2,70 (шт, J=6,11 Гц, 4 H), 2,54 (шт, J=7,03 Гц, 2 H), 2,14-2,26 (м, 1 H), 1,96-2,08 (м, 1 H), 1,87 (к, J=5,87 Гц, 3 H), 1,62 (шд, J=4,40 Гц, 4 H), 0,37-0,59 (м, 4 H). ЖХМС, теоретическое значение m/z=425,3. [M+H]⁺, найдено 425,2.

Соединение 3: (S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-4-ил)амино)бутановая кислота. К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (170 мг, 0,4 ммоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2,5 мл) добавляли 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин (75 мг, 0,4 ммоль) и NaHCO₃ (112 мг, 1,33 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде

трифторацетатной соли. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ м.д. 8,32-8,47 (м, 2 H), 7,51 (шд, $J=6,60$ Гц, 1 H), 6,56 (шс, 1 H), 4,85 (шс, 1 H), 4,03 (шс, 3 H), 3,29-3,63 (м, 6 H), 2,38-2,91 (м, 7 H), 1,64-1,95 (м, 6 H), 0,90-1,09 (м, 4 H). ЖХМС, теоретическое значение $m/z=479,3$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 479,2.

Соединение 4: (S)-4-((2-гидрокси-2-метилпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 1-амино-2-метилпропан-2-олом, способ Н с 4-хлорпиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=457,3$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 457,2.

Соединение 5: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=493,1$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 493,1.

Соединение 6: (S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с циклопропиламином, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=475,3$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 475,3.

Соединение 7: (S)-2-((7-фторхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-7-фторхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=511,3$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 511,3.

Соединение 8: (S)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2,2-дифторэтан-1-амином, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=499,3$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 499,3.

Соединение 9: (S)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 3,3-дифторциклобутан-1-амином, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=523,3$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 525,3.

Соединение 10: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=507,3$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 507,3.

Соединение 11: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[2,3-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлорпиридо[2,3-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=494,3$. $[M+H]^+$, найдено 494,3.

Соединение 12: (S)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-7-фтор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=525,3$. $[M+H]^+$, найдено 525,3.

Соединение 13: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-(трифторметил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-7-(трифторметил)хиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=561,3$. $[M+H]^+$, найдено 561,3.

Соединение 14: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-2-(трифторметил)хиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=561,3$. $[M+H]^+$, найдено 561,3.

Соединение 15: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((8-(трифторметил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-8-(трифторметил)хиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=561,3$. $[M+H]^+$, найдено 561,3.

Соединение 16: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=494,3$. $[M+H]^+$, найдено 494,3.

Соединение 17: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлорпиридо[3,4-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=494,3$. $[M+H]^+$, найдено 494,3.

Соединение 18: (S)-2-((5-фторхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-5-фторхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=511,3$. $[M+H]^+$, найдено 511,3.

Соединение 19: (S)-2-((6-фторхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-6-фторхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=511,3$. $[M+H]^+$, найдено 511,3.

Соединение 20: (S)-2-((8-фторхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-8-фторхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=511,3$. $[M+H]^+$, найдено 511,3.

Соединение 21: (S)-2-((6,7-дифторхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-6,7-дифторхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=529,3$. $[M+H]^+$, найдено 529,3.

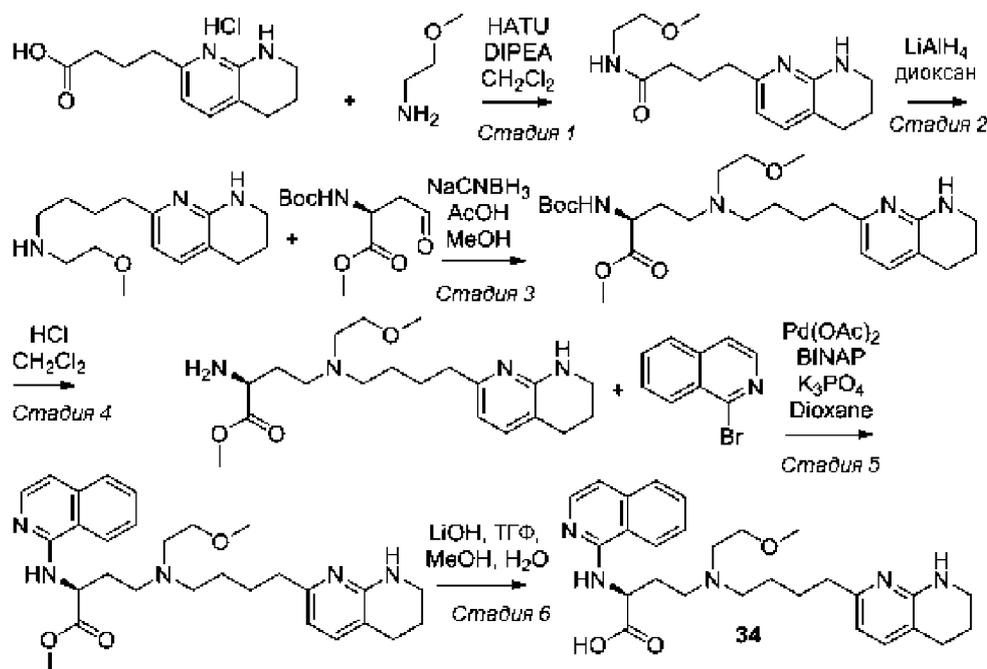
Соединение 22: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-2-метил-6-(трифторметил)пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=525,3$. $[M+H]^+$, найдено 525,3.

Соединение 23: (S)-2-((6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-6-(дифторметил)пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=493,3$. $[M+H]^+$, найдено 493,3.

Соединение 24: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=511,3$. $[M+H]^+$, найдено 511,3.

Соединение 25: (S)-4-(((S)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-(S)-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=507,3$. $[M+H]^+$, найдено 507,4.

Соединение 26: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-6-метил-2-(трифторметил)пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=525,3$. $[M+H]^+$, найдено 525,3.



Стадия 1: **N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид**. К раствору гидрохлорида 4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутановой кислоты (2,6 г, 10,29 ммоль) в CH_2Cl_2 (26 мл) добавляли 2-метоксиэтан-1-амин (1,3 мл, 15,44 ммоль), DIPEA (5,4 мл, 30,87 ммоль), затем HATU (5,67 г, 14,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали, используя нормально-фазовую хроматографию на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: **N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин**. К раствору N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид (1,1 г, 4,0 ммоль) в 1,4-диоксане (11 мл) добавляли 2,0 М LiAlH_4 в ТГФ (4 мл, 8,0 ммоль) и нагревали полученную смесь до кипения с обратным холодильником в течение ночи, а затем оставляли остывать до комнатной температуры. Раствор осторожно нейтрализовали, медленно добавляя H_2O (310 мкл), затем 1 н. NaOH (310 мкл), затем дополнительное количество H_2O (310 мкл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: **метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**. К раствору N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина (927 мг, 3,52 ммоль) и метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутаноата (895 мг, 3,87 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли AcOH (222 мкл, 3,87 ммоль), затем NaCNBH_3 (243 мг, 3,87 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный

неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

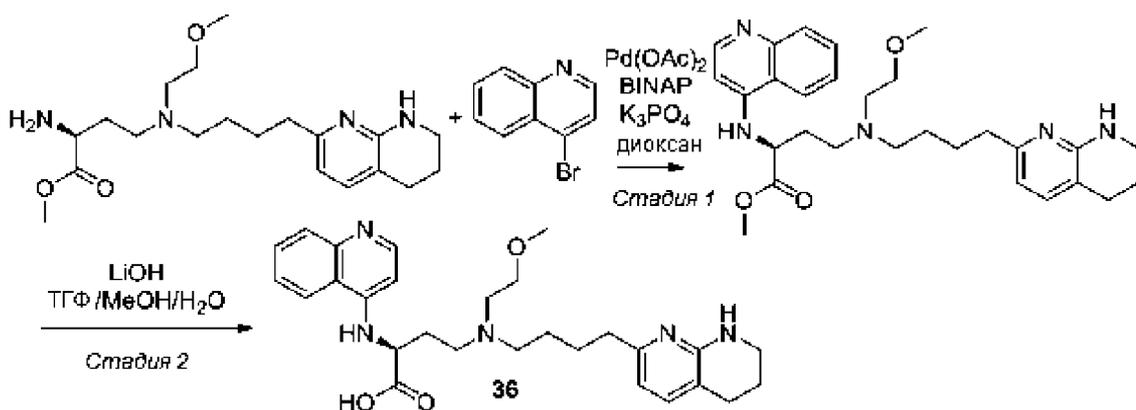
Стадия 4: **метил-(S)-2-амино-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**. К раствору метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (700 мг, 1,46 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (5 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 5: **метил-(S)-2-(изохинолин-1-иламино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**. В пробирку для микроволнового реактора, содержащую метил-(S)-2-амино-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат (125 мг, 0,3 ммоль), загружали 1-бромизохинолин (65 мг, 0,3 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,3 мг, 0,03 ммоль), *rac*-BINAP (35 мг, 0,6 ммоль) и K_3PO_4 (210 мг, 1,0 ммоль), и затем разбавляли диоксаном (2 мл). Смесь дегазировали, и затем закрывали и нагревали до 100 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и затем отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: **(S)-2-(изохинолин-1-иламино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**. К раствору метил-(S)-2-(изохинолин-1-иламино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (20 мг, 0,04 ммоль) в 4:1:1 смеси ТГФ/MeOH/ H_2O (1,5 мл) добавляли LiOH (5 мг, 0,20 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем нейтрализовали с помощью AcOH и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=492,3$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 492,4.

Соединение 35: (S)-4-((2-(дифторметокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-(дифторметокси)этан-1-амином, способ D, способ F, способ G, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=529,3$. $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 529,3.

Схема 3, соединение 36:



Стадия 1: **метил-(S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хинолин-4-иламино)бутаноат**. В пробирку для микроволнового реактора, содержащую метил-(S)-2-амино-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат (125 мг, 0,3 ммоль), загружали 4-бромхинолин (65 мг, 0,3 ммоль), Pd(OAc)₂ (6 мг, 0,03 ммоль), гас-BINAP (35 мг, 0,6 ммоль) и K₃PO₄ (210 мг, 1,0 ммоль), и затем разбавляли диоксаном (2 мл). Смесь дегазировали, и затем закрывали и нагревали до 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением метил-(S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хинолин-4-иламино)бутаноата.

Стадия 2: **(S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хинолин-4-иламино)бутановая кислота**. К раствору метил-(S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хинолин-4-иламино)бутаноата (54 мг, 0,11 ммоль) в 4:1:1 смеси ТГФ/МеОН/Н₂О (3 мл) добавляли LiOH (25,5 мг, 1,1 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем нейтрализовали с помощью АсОН и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=492,3$. [M+H]⁺, найдено 492,3.

Соединение 37: (S)-2-((7-хлорхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4,7-дихлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=527,3$. [M+H]⁺, найдено 527,3.

Соединение 38: (S)-2-((8-хлорхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4,8-дихлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=527,3$. [M+H]⁺, найдено 527,3.

Соединение 39: (S)-2-(хиназолин-4-иламино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-(2,2,2-трифторэтокси)этан-1-амином, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=561,3$. $[M+H]^+$, найдено 561,3.

Соединение 40: (S)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой D, используя способ С с 1-(2-бромэтокси)-4-фторбензолом, способ Н с 4-хлор-7-фтор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=605,3$. $[M+H]^+$, найдено 605,3.

Соединение 41: (S)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метоксихиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 3-фторпропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-7-метоксихиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=525,3$. $[M+H]^+$, найдено 525,3.

Соединение 42: (2S)-4-((2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой D, используя способ С с 2-(2-бромэтокси)-1,1-дифторциклопропаном, способ Н с 4-хлор-7-фтор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=587,3$. $[M+H]^+$, найдено 587,3.

Соединение 43: (S)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((8-метоксихиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 3-фторпропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-8-метоксихиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=525,3$. $[M+H]^+$, найдено 525,3.

Соединение 44: (S)-2-(((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=509,3$. $[M+H]^+$, найдено 509,3.

Соединение 45: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой D, используя способ С с 1-(2-бромэтил)-3,5-диметил-1H-пиразолом, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=557,3$. $[M+H]^+$, найдено 557,3.

Соединение 46: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (S)-2-фтор-3-

метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=539,3$. $[M+H]^+$, найдено 539,3.

Соединение 47: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокс)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-(3,5-дифторфенокс)уксусной кислотой, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=591,3$. $[M+H]^+$, найдено 591,3.

Соединение 48: (S)-2-((8-хлорхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-(пиридин-2-илокси)уксусной кислотой, способ Н с 4,8-дихлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=590,3$. $[M+H]^+$, найдено 590,3.

Соединение 49: (S)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-(пиридин-2-илокси)уксусной кислотой, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=556,3$. $[M+H]^+$, найдено 556,3.

Соединение 50: (S)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-(2,2-дифторэтокси)уксусной кислотой, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=543,3$. $[M+H]^+$, найдено 543,3.

Соединение 51: (S)-2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-(2,2,2-трифторэтокси)этан-1-амином, способ Г, способ Н с 4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=562,3$. $[M+H]^+$, найдено 562,3.

Соединение 52: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)уксусной кислотой, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=570,3$. $[M+H]^+$, найдено 570,3.

Соединение 53: (S)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)уксусной кислотой, способ Н с 4-хлор-7-фтор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=602,3$. $[M+H]^+$, найдено 602,3.

Соединение 54: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)уксусной кислотой, способ Н с 4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=571,3$. $[M+H]^+$, найдено 571,3.

Соединение 55: (S)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-этоксиэтан-1-амином, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=507,3$. $[M+H]^+$, найдено 507,3.

Соединение 56: (S)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)уксусной кислотой, способ Н с 4-хлор-7-фтор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=602,3$. $[M+H]^+$, найдено 602,3.

Соединение 57: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)уксусной кислотой, способ Н с 4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=571,3$. $[M+H]^+$, найдено 571,3.

Соединение 58: (S)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)уксусной кислотой, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=574,3$. $[M+H]^+$, 574,3.

Соединение 59: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)уксусной кислотой, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=570,3$. $[M+H]^+$, найдено 570,3.

Соединение 60: (S)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)уксусной кислотой, способ Н с 4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=575,3$. $[M+H]^+$, найдено 575,3.

Соединение 61: (S)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с 2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)уксусной кислотой, способ Н с 4-хлор-7-фтор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=606,3$. $[M+H]^+$, найдено 606,3.

Соединение 62: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с (R)-2-метоксипропановой кислотой, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=507,3$. $[M+H]^+$, найдено 507,3.

Соединение 63: (S)-4-((2-ацетидаэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с N-(2-аминоэтил)ацетамидом, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=520,3$. $[M+H]^+$, найдено 520,3.

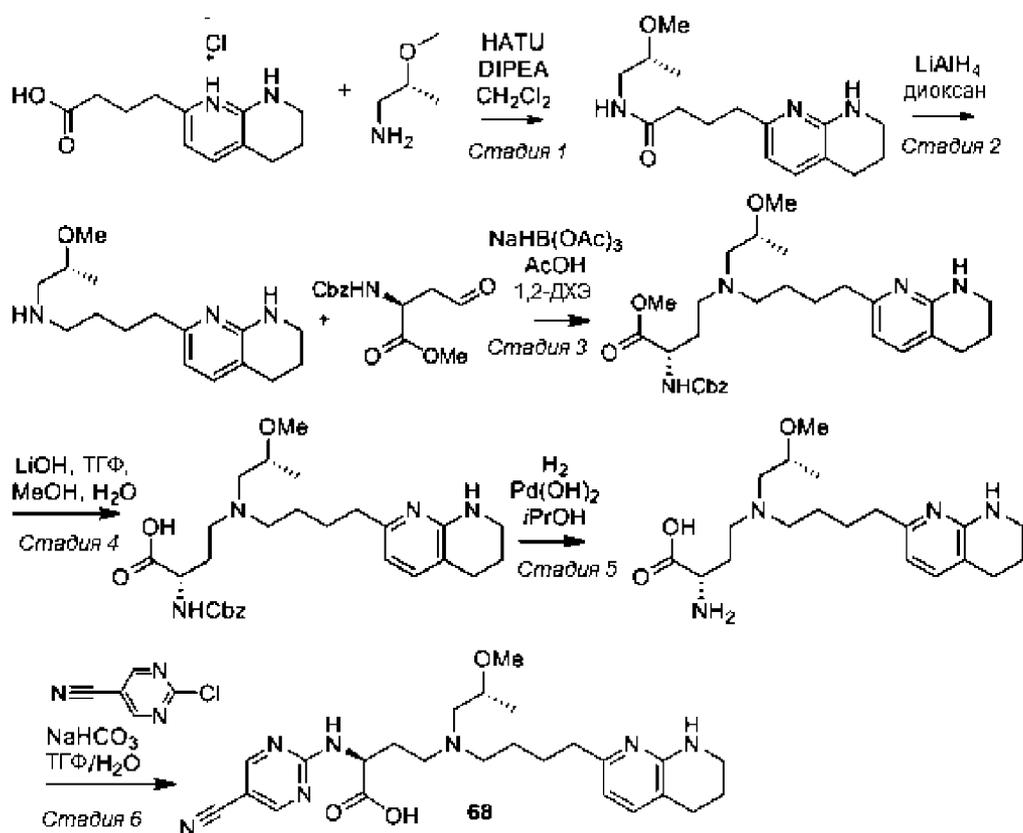
Соединение 64: (S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с 2-амино-N, N-диметилацетамидом, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=520,3$. $[M+H]^+$, найдено 520,3.

Соединение 65: (S)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с (R)-2-метоксипропановой кислотой, способ Н с 4-хлор-7-фтор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=539,3$. $[M+H]^+$, найдено 539,3.

Соединение 66: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой С, используя способ В с (R)-2-метоксипропановой кислотой, способ Н с 4-хлор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=521,3$. $[M+H]^+$, найдено 521,3.

Соединение 67: (S)-2-(((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ Н с 3-хлорпиразин-2-карбонитрилом и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=468,3$. $[M+H]^+$, найдено 468,3.

Схема 4, соединение 68:



Стадия 1: **(R)-N-(2-метоксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид**. К раствору гидрохлорида 4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутановой кислоты (2,6 г, 10,29 ммоль) в CH_2Cl_2 (26 мл) добавляли (R)-2-метоксипропан-1-амин (1,38 г, 15,44 ммоль), DIPEA (5,4 мл, 30,87 ммоль), затем HATU (5,67 г, 14,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали, используя нормально-фазовую хроматографию на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: **(R)-N-(2-метоксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин**. К раствору (R)-N-(2-метоксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид (1,2 г, 4,0 ммоль) в 1,4-диоксане (11 мл) добавляли 2,0 М LiAlH_4 в ТГФ (4 мл, 8,0 ммоль) и кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение ночи, и затем оставляли остывать до комнатной температуры. Раствор осторожно нейтрализовали, медленно добавляя H_2O (310 мкл), затем 1 н. NaOH (310 мкл), затем дополнительное количество H_2O (310 мкл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: **метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**. К смеси (R)-N-(2-метоксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина (10 г, 36,05 ммоль) и метил-(S)-2-

(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата (10,52 г, 39,65 ммоль) в 1,2-ДХЭ (100 мл) при 0 °С добавляли АсОН (3,09 мл, 54,07 ммоль), затем добавляли NaBH(OAc)₃ (11,46 г, 54,07 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли MeOH и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток снова растворяли в CH₂Cl₂ и насыщенном водном растворе NaHCO₃, и затем разделяли слои и экстрагировали водный слой CH₂Cl₂. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=527,5$ (M+H)⁺.

Стадия 4: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**. К смеси метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (6 г, 11,39 ммоль) с 1:1:1 смеси ТГФ/MeOH/H₂O (60 мл) добавляли LiOH·H₂O (956 мг, 22,78 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем Смесь доводили до pH=6, добавляя АсОН, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде ацетатной соли, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=513,2$ (M+H)⁺.

Стадия 5: **(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К раствору ацетата (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (8 г, 13,97 ммоль) в *i*-PrOH (50 мл) добавляли 20% мас. Pd(OH)₂/C (1,96 г) и вакуумировали полученную суспензию, и снова наполняли H₂ несколько раз. Полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 2 часов, и затем смесь отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде ацетатной соли, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=379,2$ (M+H)⁺.

Стадия 6: **(S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**. К раствору ацетата (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 228 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/H₂O (2,5 мл) добавляли твердый NaHCO₃ (57 мг, 684 мкмоль), затем 2-хлорпиримидин-5-карбонитрил (33 мг, 239 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа и затем оставляли остывать до комнатной температуры. pH смеси доводили до pH=6, добавляя 1 М водный раствор HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=482,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,48-8,64 (м, 2 H), 7,21 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,42 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,41 (дд, J=6,62, 4,85 Гц, 1 H), 3,71 (ддд, J=9,26, 6,06, 3,20 Гц, 1 H),

3,36-3,41 (м, 2 Н), 3,32-3,34 (м, 1 Н), 3,33 (с, 2 Н), 3,26 (шдд, J=13,78, 6,73 Гц, 1 Н), 3,02-3,12 (м, 2 Н), 2,87-3,01 (м, 3 Н), 2,71 (т, J=6,06 Гц, 2 Н), 2,59 (шт, J=7,06 Гц, 2 Н), 2,22-2,32 (м, 1 Н), 2,06-2,16 (м, 1 Н), 1,88 (дт, J=11,52, 6,04 Гц, 2 Н), 1,72 (шс, 4 Н), 1,17 (д, J=6,17 Гц, 3 Н).

Соединение 69: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота. К ацетату (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 228 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2,5 мл) добавляли твердый NaHCO₃ (38 мг, 456 мкмоль), затем 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (44 мг, 239,42 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=525,2 (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,72-10,42 (м, 1 Н), 8,65 (с, 2 Н), 8,05-8,33 (м, 2 Н), 7,59 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 6,62 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 4,57 (шс, 1 Н), 3,88 (ддд, J=8,99, 6,11, 3,12 Гц, 1 Н), 3,45 (т, J=5,56 Гц, 2 Н), 3,24-3,38 (м, 4 Н), 3,06-3,23 (м, 5 Н), 2,69-2,80 (м, 4 Н), 2,23-2,43 (м, 3 Н), 1,81-1,90 (м, 2 Н), 1,70-1,80 (м, 4 Н), 1,14 (д, J=6,24 Гц, 3 Н).

Соединение 70: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. К ацетату (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 228 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2,5 мл) добавляли твердый NaHCO₃ (57 мг, 684 мкмоль), затем 5-бром-2-хлорпиримидин (46 мг, 239 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа и затем оставляли остывать до комнатной температуры. pH смеси доводили до pH=6, добавляя 1 М водный раствор HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=535,2 (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,47-8,55 (м, 2 Н), 7,59 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 6,65 (д, J=7,50 Гц, 1 Н), 4,70 (дт, J=8,49, 4,35 Гц, 1 Н), 3,82 (шс, 1 Н), 3,49-3,53 (м, 2 Н), 3,37 (д, J=12,13 Гц, 4 Н), 3,13-3,29 (м, 4 Н), 2,76-2,85 (м, 4 Н), 2,41-2,51 (м, 2 Н), 2,30 (шд, J=10,80 Гц, 1 Н), 1,90-2,00 (м, 2 Н), 1,79 (шс, 4 Н), 1,21 (т, J=5,29 Гц, 3 Н).

Соединение 71: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. К ацетату (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 342 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2,5 мл) добавляли NaHCO₃ (86 мг, 1,03 ммоль), затем 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (56 мг, 359 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа и затем оставляли остывать до комнатной температуры. pH смеси доводили до pH=6, добавляя 1 М водный раствор HCl, и затем

концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=497,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 14,34 (шс, 1 H), 9,83-10,11 (м, 1 H), 8,93 (шс, 1 H), 8,54 (шс, 1 H), 8,11 (шс, 1 H), 7,60 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,63 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 4,93 (шс, 1 H), 3,88 (шс, 1 H), 3,42 (шс, 2 H), 3,26-3,39 (м, 2 H), 3,24 (с, 3 H), 3,17 (шс, 4 H), 2,72 (шд, J=5,95 Гц, 4 H), 2,42 (шс, 2 H), 1,64-1,86 (м, 6 H), 1,11 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

Соединение 72: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. К ацетату (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 228 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂O (2,5 мл) добавляли NaHCO₃ (57 мг, 684 мкмоль), затем 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин (44 мг, 239 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа и затем оставляли остывать до комнатной температуры. pH смеси довели до pH=6, добавляя 1 М водный раствор HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=525,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,27 (шд, J=5,51 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,96 (д, J=6,39 Гц, 1 H), 6,65 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,86 (шс, 1 H), 3,82 (шд, J=5,95 Гц, 1 H), 3,42-3,55 (м, 3 H), 3,37 (д, J=8,38 Гц, 4 H), 3,12-3,30 (м, 4 H), 2,72-2,86 (м, 4 H), 2,48 (дт, J=11,85, 5,87 Гц, 1 H), 2,26-2,39 (м, 1 H), 1,95 (к, J=5,90 Гц, 2 H), 1,73-1,90 (м, 4 H), 1,22 (дд, J=6,06, 1,87 Гц, 3 H).

Соединение 73: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. К ацетату (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 342 мкмоль), 4-хлор-2-фенилпиримидину (65 мг, 342 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (179 мкл, 1,03 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем довели до pH=6 с помощью 1 М водного раствора HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=533,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,24 (шд, J=5,95 Гц, 2 H), 8,11 (шс, 1 H), 7,37-7,48 (м, 3 H), 7,16 (шд, J=5,51 Гц, 1 H), 6,49 (шс, 1 H), 6,38 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 4,65 (шс, 1 H), 3,68 (шд, J=5,95 Гц, 1 H), 3,36 (шс, 1 H), 3,23-3,30 (м, 5 H), 2,82-3,18 (м, 5 H), 2,52-2,69 (м, 4 H), 2,35 (шс, 1 H), 2,13-2,21 (м, 1 H), 1,62-1,86 (м, 6 H), 1,14 (д, J=6,17 Гц, 3 H).

Соединение 74: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. К ацетату (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 228

мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2,5 мл) добавляли NaHCO₃ (57 мг, 684 мкмоль), затем 4-хлор-1-метилпиразоло[3,4-d]пиримидин (40 мг, 239 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем доводили до pH=6 с помощью 1 М водного раствора HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=511,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,60 (шд, J=16,54 Гц, 1 H), 8,50 (с, 1 H), 7,59 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 6,66 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 5,07 (шдд, J=8,05, 5,62 Гц, 1 H), 4,09 (с, 3 H), 3,87 (шс, 1 H), 3,59 (шд, J=16,76 Гц, 1 H), 3,43-3,53 (м, 4 H), 3,39 (с, 3 H), 3,33-3,36 (м, 1 H), 3,15-3,29 (м, 2 H), 2,77-2,85 (м, 4 H), 2,51-2,68 (м, 2 H), 1,78-1,98 (м, 6 H), 1,23 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

Соединение 75: (S)-4-((2-гидроксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-аминоэтан-1-олом, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=479,3. [M+H]⁺, найдено 479,3.

Соединение 76: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. К ацетату (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 228 мкмоль) в *i*-PrOH (2 мл) добавляли DIPEA (199 мкл, 1,14 ммоль) и 3-хлорпиразин-2-карбонитрил (35 мг, 250,82 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем доводили до pH=6 с помощью 1 М водного раствора HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=482,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,23 (д, J=2,32 Гц, 1 H), 7,87 (д, J=2,32 Гц, 1 H), 7,15 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,38 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,40 (т, J=5,50 Гц, 1 H), 3,63-3,73 (м, 1 H), 3,35-3,39 (м, 2 H), 3,31-3,32 (м, 3 H), 3,12-3,22 (м, 1 H), 2,81-3,03 (м, 5 H), 2,69 (т, J=6,17 Гц, 2 H), 2,51-2,60 (м, 2 H), 2,26 (дк, J=14,35, 6,99 Гц, 1 H), 2,06-2,16 (м, 1 H), 1,86 (к, J=5,90 Гц, 2 H), 1,67 (шс, 4 H), 1,15 (д, J=5,99 Гц, 3 H).

Соединение 77: (S)-2-(((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. К ацетату (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 228 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (119 мкл, 684 мкмоль), затем 4-хлор-6-пиразол-1-илпиримидин (45 мг, 251 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем доводили до pH=6 с помощью 1 М HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке

соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=523,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,51 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 7,75 (с, 1 H), 7,16 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,00 (шс, 1 H), 6,52 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 6,39 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,49 (шс, 1 H), 3,75 (шс, 1 H), 3,33-3,42 (м, 6 H), 3,00-3,15 (м, 3 H), 2,86-2,98 (м, 2 H), 2,67 (шт, J=6,17 Гц, 2 H), 2,56-2,62 (м, 2 H), 2,23-2,35 (м, 1 H), 2,11 (шдд, J=14,44, 5,40 Гц, 1 H), 1,85 (к, J=5,95 Гц, 2 H), 1,72 (шд, J=3,75 Гц, 4 H), 1,18 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

Соединение 78: (S)-2-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

К ацетату (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 342 мкмоль), 2-хлор-5-фторпиримидину (50 мг, 376 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (179 мкл, 1,03 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем доводили до pH=6 с помощью 1 М водного раствора HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=475,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,33 (с, 2 H), 7,60 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,61-6,67 (м, 1 H), 4,57-4,66 (м, 1 H), 3,74-3,87 (м, 1 H), 3,48-3,53 (м, 2 H), 3,39-3,48 (м, 1 H), 3,32-3,39 (м, 4 H), 3,12-3,29 (м, 4 H), 2,80 (дт, J=17,81, 6,64 Гц, 4 H), 2,37-2,50 (м, 1 H), 2,25 (шдд, J=9,04, 3,53 Гц, 1 H), 1,95 (дт, J=11,91, 5,95 Гц, 2 H), 1,79 (шд, J=5,73 Гц, 4 H), 1,21 (т, J=6,28 Гц, 3 H).

Соединение 79: (S)-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:

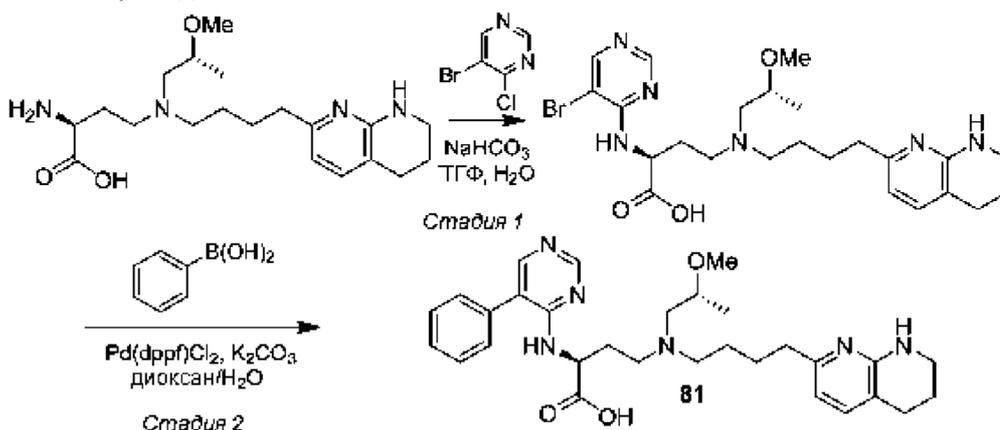
К ацетату (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 241 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2,5 мл) добавляли NaHCO₃ (57 мг, 684 мкмоль), затем 7-хлор-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин (45 мг, 289 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем доводили до pH=6 с помощью 1 М водного раствора HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=497,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,18-8,48 (м, 2 H), 7,60 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,59 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,87 (шс, 1 H), 3,73 (шс, 1 H), 3,41 (шс, 2 H), 3,25-3,37 (м, 1 H), 3,19-3,24 (м, 3 H), 3,02-3,19 (м, 5 H), 2,63-2,77 (м, 4 H), 2,33 (шс, 1 H), 2,20 (шд, J=10,15 Гц, 1 H), 1,59-1,87 (м, 6 H), 1,10 (шд, J=5,87 Гц, 3 H).

Соединение 80: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая

кислота: К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 241 мкмоль) и 4-хлор-6-фенилпиримидина (51 мг, 265 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2,5 мл) добавляли NaHCO₃ (61 мг, 723 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 12

часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем доводили до pH=6 с помощью 1 М водного раствора HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=533,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,47 (с, 1 H), 7,81-7,92 (м, 2 H), 7,44-7,53 (м, 3 H), 7,15 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 6,93-7,05 (м, 1 H), 6,39 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 4,47 (шс, 1 H), 3,75 (шс, 1 H), 3,32-3,39 (м, 6 H), 2,84-3,21 (м, 5 H), 2,66 (т, J=6,17 Гц, 2 H), 2,56-2,62 (м, 2 H), 2,24-2,35 (м, 1 H), 2,05-2,17 (м, 1 H), 1,84 (к, J=5,90 Гц, 2 H), 1,72 (шс, 4 H), 1,18 (д, J=6,17 Гц, 3 H).

Схема 5, соединение 81:

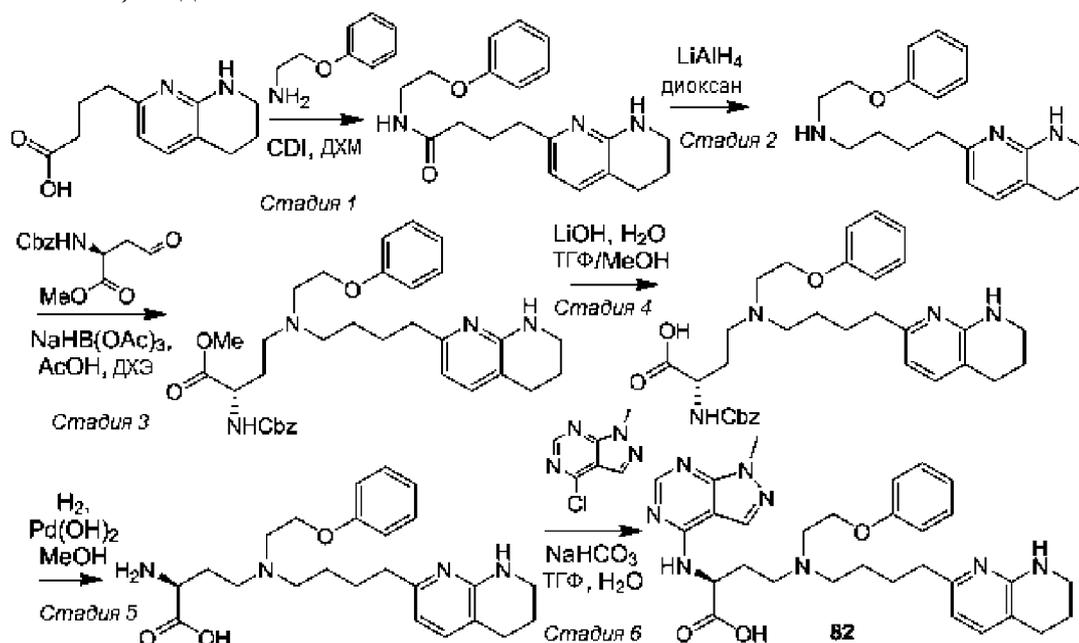


Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 241 мкмоль) и 5-бром-4-хлорпириимидина (51 мг, 265 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2,5 мл) добавляли NaHCO₃ (101 мг, 1,20 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем доводили до pH=6 с помощью 1 М водного раствора HCl, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=535,3$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпириимидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** Смесь (S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (30 мг, 56 мкмоль), фенилбороновой кислоты (8 мг, 67 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (4 мг, 6 мкмоль) и K₂CO₃ (15 мг, 112 мкмоль) разбавляли в 4:1 смеси диоксан/Н₂О (1,25 мл) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=533,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,86 (с, 1 H), 8,22 (с, 1 H), 7,53-7,66 (м, 6 H), 6,66 (шд, J=6,84 Гц, 1 H), 5,11 (шс, 1 H), 3,84 (шс, 1 H), 3,48-3,54 (м, 2 H),

3,46 (шс, 1 H), 3,34-3,39 (м, 3 H), 3,08-3,29 (м, 4 H), 2,74-2,86 (м, 5 H), 2,56 (шс, 1 H), 2,37 (шс, 1 H), 1,76-2,00 (м, 6 H), 1,21 (шд, J=5,29 Гц, 3 H).

Схема 6, соединение 82:



Стадия 1: **N-(2-феноксиптил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид:** К смеси 4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутановой кислоты (5 г, 15,89 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли CDI (2,83 г, 17,48 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли 2-феноксиптанамин (2,40 г, 17,48 ммоль) и перемешивали еще 1 час при комнатной температуре. Смесь разбавляли H₂O и разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты *in vacuo* сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=339,9 (M+H)⁺.

Стадия 2: **N-(2-феноксиптил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин:** К смеси LiAlH₄ (1,21 г, 31,79 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) при комнатной температуре добавляли N-(2-феноксиптил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид (5 г, 14,45 ммоль) и нагревали полученную смесь до кипения с обратным холодильником в течение 30 минут, и затем оставляли остывать до комнатной температуры. Смесь осторожно нейтрализовали, добавляя по каплям H₂O (1,2 мл), затем 1 М водн. NaOH (1,2 мл) и затем снова H₂O (3,6 мл), затем сушили над MgSO₄. Смесь отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=326,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: **метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-феноксиптил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат:** К смеси N-(2-феноксиптил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин (5 г, 12,84 ммоль)

и (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата (3,75 г, 14,12 ммоль) в ДХЭ (75 мл) при 0 °С добавляли AcOH (1,10 мл, 19,26 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (4,08 г, 19,26 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли MeOH (50 мл) и концентрировали смесь *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃. Разделяли слои и экстрагировали водный слой ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=575,1 (M+H)⁺.

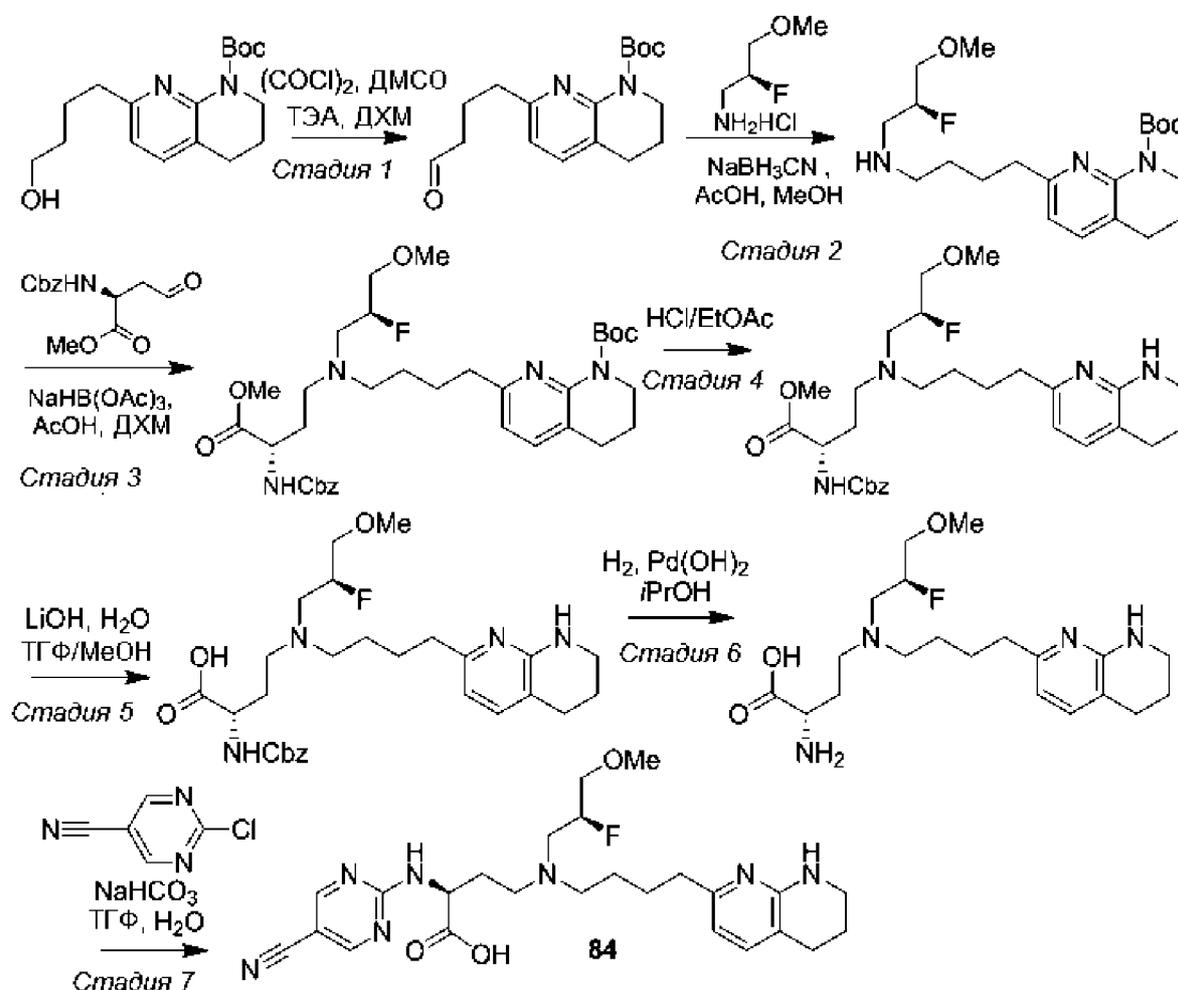
Стадия 4: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (1 г, 1,74 ммоль) в 1:1:1 смеси ТГФ/MeOH/H₂O (9 мл) добавляли LiOH·H₂O (146 мг, 3,48 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 40 минут. pH смеси доводили до pH=6, добавляя AcOH, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=561,1 (M+H)⁺.

Стадия 5: **(S)-2-амино-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (3,78 г, 6,74 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли 20% мас. Pd(OH)₂/C (2,9 г) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=427,2 (M+H)⁺.

Стадия 6: **(S)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (43 мг, 258 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/H₂O (2 мл) добавляли (S)-2-амино-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановую кислоту (100 мг, 234 мкмоль) и NaHCO₃ (59 мг, 703 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=559,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 14,37 (шс, 1 H), 10,79-11,21 (м, 1 H), 9,88-10,34 (м, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 8,14 (шс, 1 H), 7,58 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 7,20-7,32 (м, 2 H), 6,87-7,03 (м, 3 H), 6,62 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 5,01 (шс, 1 H), 4,37-4,51 (м, 2 H), 3,96 (с, 3 H), 3,34-3,72 (м, 5 H), 3,26 (шс, 2 H), 2,71 (шт, J=6,14 Гц, 4 H), 2,50 (шс, 3 H), 1,64-1,94 (м, 5 H).

Соединение 83: (S)-2-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 234 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂O (2 мл) добавляли 5-бром-2-фторпиридин (46 мг, 258 мкмоль) и NaHCO₃ (59 мг, 703 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=583,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,16 (с, 2 H), 7,29 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 7,16-7,25 (м, 2 H), 6,90 (т, J=7,24 Гц, 1 H), 6,84 (д, J=7,89 Гц, 2 H), 6,46 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 4,32 (т, J=6,14 Гц, 1 H), 4,18 (т, J=5,26 Гц, 2 H), 3,33-3,43 (м, 2 H), 3,05-3,27 (м, 4 H), 2,94 (шс, 2 H), 2,59-2,75 (м, 4 H), 2,05-2,27 (м, 2 H), 1,69-1,93 (м, 6 H).

Схема 7, соединение 84:



Стадия 1: *трет-бутил-7-(4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат*: К смеси оксалилхлорида (16,00 г, 126,04 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли ДМСО (15,15 г, 193,91 ммоль) при -78 °С и перемешивали полученную смесь при -78 °С в течение 30 минут, после чего добавляли раствор трет-бутил-7-(4-гидоксибутил)-3,4-

дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилата (29,71 г, 96,95 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа и затем добавляли триэтиламин (67,5 мл, 484,77 ммоль), и перемешивали смесь при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ еще 30 минут, и затем медленно нагревали до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, и затем разбавляли H_2O и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Разделяли слои и экстрагировали водный слой ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: ***трет-бутил-(S)-7-(4-((2-фтор-3-метоксипропил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилат***: К раствору трет-бутил-7-(4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилата (15 г, 49,28 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли (S)-2-фтор-3-метоксипропан-1-амин гидрохлорид (10,61 г, 73,92 ммоль), AcOH (2,82 мл, 49,28 ммоль) и NaBH_3CN (6,19 г, 98,56 ммоль) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и затем разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=396,2\text{ (M+H)}^+$.

Стадия 3: ***трет-бутил-7-(4-(((S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)-((S)-2-фтор-3-метоксипропил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилат***: К смеси трет-бутил-(S)-7-(4-((2-фтор-3-метоксипропил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилата (2,00 г, 6,77 ммоль) и метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата (1,98 г, 7,45 ммоль) в ДХЭ (20 мл) добавляли AcOH (581 мкл, 10,16 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,15 г, 10,16 ммоль) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли MeOH и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток разбавляли ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO_3 , и разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ и сушили объединенные органические экстракты над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=645,5\text{ (M+H)}^+$.

Стадия 4: ***метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат***: трет-бутил-7-(4-(((S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)-((S)-2-фтор-3-метоксипропил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилат (1,8 г, 2,79 ммоль) растворяли в 4 М растворе HCl в EtOAc (20 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=545,4\text{ (M+H)}^+$.

Стадия 5: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К смеси метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата гидрохлорида (500 мг, 860 мкмоль) в 1:1:1 смеси ТГФ/Н₂О/МеОН (3 мл) добавляли LiOH·Н₂О (72 мг, 1,72 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем разбавляли МеОН и доводили до pH=6, добавляя АсОН, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=531,4 (M+H)⁺.

Стадия 6: **(S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору ацетата (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (1 г, 1,69 ммоль) в i-PrOH (10 мл) добавляли 20% мас. Pd(OH)₂/C (238 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере Н₂ в течение 2 часов. Смесь отфильтровывали и концентрировали *under in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=397,2 (M+H)⁺.

Стадия 7: **(S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (120 мг, 277 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и Н₂О (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (70 мг, 831 мкмоль), а затем 2-хлорпиримидин-5-карбонитрил (43 мг, 305 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры. pH смеси доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=500,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,56 (шс, 1 H), 8,45 (шс, 1 H), 7,42 (шд, J=7,28 Гц, 1 H), 6,52 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 4,75 (шд, J=3,31 Гц, 1 H), 4,51 (т, J=5,84 Гц, 1 H), 3,57 (д, J=3,97 Гц, 1 H), 3,49-3,53 (м, 1 H), 3,37-3,46 (м, 2 H), 3,33-3,37 (м, 3 H), 2,84-2,96 (м, 2 H), 2,65-2,83 (м, 8 H), 2,15-2,24 (м, 1 H), 2,04-2,14 (м, 1 H), 1,87-1,94 (м, 2 H), 1,81 (шдд, J=13,78, 6,73 Гц, 2 H), 1,58-1,69 (м, 2 H).

Соединение 85: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 252 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и Н₂О (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (64 мг, 757 мкмоль) и затем 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (51 мг, 277 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, а затем охлаждали до комнатной температуры. pH смеси

доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=543,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,64 (с, 2 H), 7,59 (д, J=7,46 Гц, 1 H), 6,65 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,10-5,28 (м, 1 H), 4,79 (шс, 1 H), 3,54-3,74 (м, 4 H), 3,42-3,54 (м, 4 H), 3,40 (с, 3 H), 3,33-3,39 (м, 2 H), 2,75-2,86 (м, 4 H), 2,43-2,57 (м, 1 H), 2,35 (шс, 1 H), 1,74-2,00 (м, 6 H).

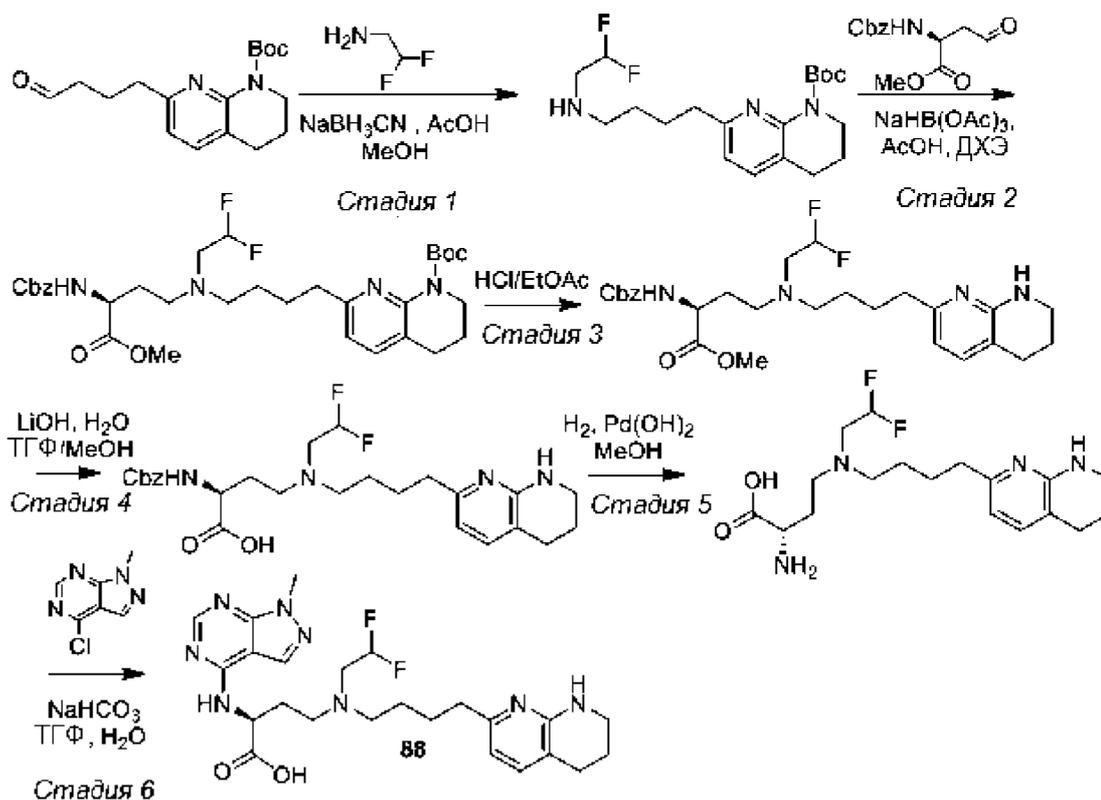
Соединение 86: (S)-2-((5-бромпириимидин-2-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановая кислота: К гидрохлориду (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 231 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли NaHCO₃ (58 мг, 693 мкмоль) и 5-бром-2-фторпириимидин (49 мг, 277 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры. pH смеси доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=553,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,24 (с, 2 H), 7,40 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 6,52 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,77 (шд, J=3,53 Гц, 1 H), 4,36 (т, J=6,17 Гц, 1 H), 3,58 (д, J=4,41 Гц, 1 H), 3,52 (д, J=4,19 Гц, 1 H), 3,35-3,44 (м, 2 H), 3,33 (с, 3 H), 2,83-2,95 (м, 4 H), 2,66-2,76 (м, 6 H), 2,05-2,18 (м, 2 H), 1,84-1,91 (м, 3 H), 1,75-1,83 (м, 1 H), 1,61-1,71 (м, 2 H).

Соединение 87: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пириимидин-4-

ил)амино)бутановая кислота: К гидрохлориду (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 231 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (58 мг, 693 мкмоль) и 4-хлор-2-(трифторметил)пириимидин (46 мг, 254 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры. pH смеси доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=543,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,06 (шд, J=5,26 Гц, 1 H), 7,42 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,66 (шд, J=5,62 Гц, 1 H), 6,51 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,71-4,78 (м, 1 H), 4,68 (шс, 1 H), 3,46-3,61 (м, 2 H), 3,36-3,44 (м, 2 H), 3,31 (с, 3 H), 2,95 (шд, J=4,89 Гц, 2 H), 2,54-2,85 (м, 8 H), 2,23 (шс, 1 H), 2,06 (шд, J=4,52 Гц, 1 H), 1,73-1,94 (м, 4 H), 1,51-1,73 (м, 2 H).

Схема 8, соединение 88:



Стадия 1: *трет-бутил-7-(4-((2,2-дифторэтил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат*: К смеси 2,2-дифторэтанамина (3,99 г, 49,28 ммоль, 1,5 экв.) в MeOH (80 мл) добавляли AcOH (1,88 мл, 32,85 ммоль), NaBH₃CN (4,13 г, 65,71 ммоль) и затем раствор трет-бутил-7-(4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (10 г, 32,85 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и затем разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и концентрировали *in vacuo* для удаления летучих соединений. Оставшуюся водную фазу экстрагировали EtOAc и сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=370,2.

Стадия 2: *(S)-трет-бутил-7-(4-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)-(2,2-дифторэтил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат*: К смеси трет-бутил-7-(4-((2,2-дифторэтил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (5,7 г, 15,43 ммоль) и (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата (4,50 г, 16,97 ммоль) в ДХЭ (60 мл) добавляли AcOH (1,32 мл, 23,14 ммоль), NaBH(OAc)₃ (4,90 г, 23,14 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и ДХМ и разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ и сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-

фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=619,2$.

Стадия 3: **(S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат:** (S)-трет-бутил-7-(4-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)-(2,2-дифторэтил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (3 г, 4,85 ммоль) разбавляли в 4 М растворе HCl в EtOAc (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=519,2$.

Стадия 4: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата гидрохлорида (2,7 г, 4,86 ммоль) в 1:1:1 смеси ТГФ/Н₂О/MeOH (25 мл) добавляли LiOH·H₂O (408 мг, 9,73 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=505,3$.

Стадия 5: **(S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (2,9 г, 5,75 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 20% мас. Pd(OH)₂/C (1,29 г) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 2 часов. Смесь отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=371,4$.

Стадия 6: **(S)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (110 мг, 297 мкмоль) и 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (55 мг, 327 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (50 мг, 594 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=503,3$. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,63 (с, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 7,59 (шд, J=6,61 Гц, 1 H), 6,37-6,71 (м, 2 H), 5,10 (шс, 1 H), 4,09 (с, 3 H), 3,86 (шт, J=14,22 Гц, 2 H), 3,55-3,76 (м, 2 H), 3,36-3,54 (м, 4 H), 2,82 (шд, J=5,95 Гц, 4 H), 2,54-2,75 (м, 2 H), 1,76-2,00 (м, 6 H).

Соединение 89: (S)-4-((2-феноксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота:

К (S)-2-амино-4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоте (100 мг, 234 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (47 мг, 258 мкмоль) и NaHCO₃ (59 мг, 703 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=573,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,57 (с, 2 H), 7,58 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 7,30 (шт, J=7,15 Гц, 2 H), 6,93-7,05 (м, 3 H), 6,63 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,79 (дд, J=8,38, 5,07 Гц, 1 H), 4,38 (шс, 2 H), 3,63-3,78 (м, 2 H), 3,46 (шс, 3 H), 3,42-3,60 (м, 1 H), 3,37 (шд, J=8,80 Гц, 2 H), 2,74-2,85 (м, 4 H), 2,51-2,62 (м, 1 H), 2,37 (шс, 1 H), 1,75-1,99 (м, 6 H).

Соединение 90: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 234 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2 мл) добавляли 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (40 мг, 258 мкмоль) и NaHCO₃ (59 мг, 703 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=545,0$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,78 (шд, J=19,07 Гц, 1 H), 8,59 (с, 1 H), 7,58 (д, J=7,46 Гц, 1 H), 7,25 (шт, J=7,89 Гц, 2 H), 6,90-7,02 (м, 3 H), 6,64 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,29 (шс, 1 H), 4,40 (шд, J=5,01 Гц, 2 H), 3,73 (шс, 2 H), 3,48-3,68 (м, 4 H), 3,42 (шт, J=7,76 Гц, 2 H), 2,75-2,85 (м, 4 H), 2,71 (шс, 1 H), 2,54 (шс, 1 H), 1,88-2,03 (м, 4 H), 1,71-1,87 (м, 2 H).

Соединение 91: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 216 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (188 мкл, 1,08 ммоль), а затем 4-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин (43 мг, 238 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=571,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,46 (д, J=2,44 Гц, 1 H), 8,23 (шс, 1 H), 7,72 (д, J=0,98 Гц, 1 H), 7,24 (шс, 1 H), 7,12 (дд, J=8,56, 7,46 Гц, 2 H), 6,78-6,89 (м, 4 H), 6,51 (дд, J=2,57, 1,71 Гц, 1 H), 6,46 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,56 (шс, 1 H), 4,12-4,22 (м, 2 H), 3,08-3,29 (м, 7 H), 2,54-2,74 (м, 5 H), 2,20-2,35 (м, 1 H), 2,04-2,16 (м, 1 H), 1,73-1,88 (м, 6 H).

Соединение 92: (S)-4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 234 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2 мл) добавляли 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин (47 мг, 258 мкмоль) и NaHCO₃ (59 мг, 703 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=573,2$ (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,21 (шд, J=5,75 Гц, 1 H), 7,57 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 7,30 (т, J=7,89 Гц, 2 H), 6,92-7,07 (м, 3 H), 6,81 (д, J=6,11 Гц, 1 H), 6,63 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,81-4,85 (м, 1 H), 4,38 (шг, J=4,22 Гц, 2 H), 3,70 (шд, J=3,91 Гц, 2 H), 3,34-3,60 (м, 6 H), 2,72-2,87 (м, 4 H), 2,49-2,63 (м, 1 H), 2,28-2,44 (м, 1 H), 1,72-2,03 (м, 6 H).

Соединение 93: (S)-4-((2-феноксиптил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-феноксиптил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 234 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2 мл) добавляли 4-хлор-6-фенилпиримидин (49 мг, 258 мкмоль) и NaHCO₃ (59 мг, 703 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=581,3$ (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,74 (с, 1 H), 7,83 (шд, J=7,21 Гц, 2 H), 7,62-7,74 (м, 3 H), 7,57 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 7,18-7,31 (м, 3 H), 6,93-7,03 (м, 3 H), 6,64 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,09 (шс, 1 H), 4,40 (шс, 2 H), 3,47-3,73 (м, 4 H), 3,38-3,46 (м, 2 H), 2,80 (к, J=5,87 Гц, 4 H), 2,65 (шс, 1 H), 2,45 (шс, 1 H), 1,87-2,00 (м, 4 H).

Соединение 94: (S)-4-((2-феноксиптил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиримидин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-феноксиптил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 216 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (188 мкл, 1,08 ммоль) и затем 4-хлор-2-(пиримидин-3-ил)хиназолин (57 мг, 238 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=632,3$ (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,52 (д, J=1,35 Гц, 1 H), 8,78 (дт, J=7,98, 1,88 Гц, 1 H), 8,58 (дд, J=4,89, 1,71 Гц, 1 H), 8,03 (д, J=8,44 Гц, 1 H), 7,77-7,84 (м, 1 H), 7,68-7,76 (м, 1 H), 7,46 (дд, J=7,58, 4,52 Гц, 1 H), 7,35 (т, J=8,13 Гц, 1 H), 7,19 (д, J=6,97 Гц, 1 H), 7,01-7,09 (м, 2 H), 6,79 (т, J=7,34 Гц, 1 H), 6,71 (д, J=7,82 Гц, 2 H), 6,36 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 5,00 (т, J=5,93 Гц, 1 H), 4,10-4,21 (м, 2 H), 2,81-3,27 (м, 8 H), 2,60 (шд, J=6,72 Гц, 4 H), 2,46 (шс, 1 H), 2,29 (шдд, J=15,04, 4,89 Гц, 1 H), 1,70-1,90 (м, 6 H).

Соединение 95: (S)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-

ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (160 мг, 432 мкмоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (87 мг, 475 мкмоль) в H₂O (0,5 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли NaHCO₃ (73 мг, 864 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=517,2. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,62 (с, 2 H), 7,60 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 6,65 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,33-6,64 (м, 1 H), 4,78 (дд, J=8,49, 5,18 Гц, 1 H), 3,83 (тд, J=15,05, 3,42 Гц, 2 H), 3,35-3,62 (м, 6 H), 2,76-2,88 (м, 4 H), 2,46-2,59 (м, 1 H), 2,30-2,43 (м, 1 H), 1,74-2,02 (м, 6 H).

Соединение 96: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. К смеси (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (160 мг, 432 мкмоль) и 5-бром-2-хлорпиримидина (84 мг, 475 мкмоль) в ТГФ (2 мл), H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (73 мг, 864 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=527,1. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,55 (с, 2 H), 7,59 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,32-6,71 (м, 2 H), 4,73 (дд, J=8,38, 5,07 Гц, 1 H), 3,82 (тд, J=14,88, 3,31 Гц, 2 H), 3,35-3,60 (м, 6 H), 2,75-2,85 (м, 4 H), 2,46-2,60 (м, 1 H), 2,29-2,43 (м, 1 H), 1,74-2,00 (м, 6 H).

Соединение 97: (S)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (160 мг, 432 мкмоль) и 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидина (87 мг, 475 мкмоль) в ТГФ (2 мл), H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (73 мг, 864 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=517,2. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,29 (шд, J=6,39 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 6,98-7,09 (м, 1 H), 6,31-6,70 (м, 2 H), 4,85-4,91 (м, 1 H), 3,83 (тд, J=14,94, 3,20 Гц, 2 H), 3,36-3,64 (м, 6 H), 2,76-2,85 (м, 4 H), 2,49-2,62 (м, 1 H), 2,33-2,46 (м, 1 H), 1,75-1,99 (м, 6 H).

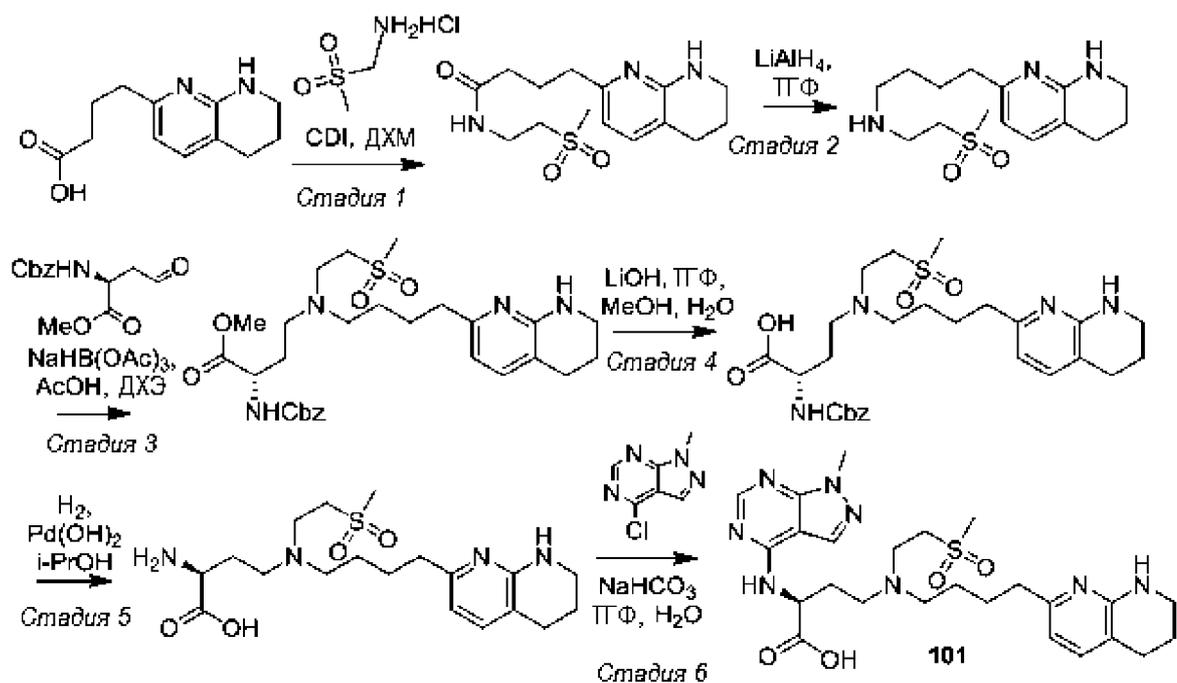
Соединение 98: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 270 мкмоль) и 4-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидина (54 мг, 297 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (235 мкл, 1,35 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли

остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=515,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,61 (шс, 2 Н), 7,93 (с, 1 Н), 7,59 (д, $J=7,28$ Гц, 1 Н), 7,31 (шс, 1 Н), 6,35-6,74 (м, 3 Н), 4,98 (шс, 1 Н), 3,85 (тд, $J=14,99$, 3,31 Гц, 2 Н), 3,39-3,66 (м, 6 Н), 2,75-2,87 (м, 4 Н), 2,36-2,70 (м, 2 Н), 1,75-2,01 (м, 6 Н).

Соединение 99: (S)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 270 мкмоль) и 4-хлор-2-(пиридин-3-ил)хиназолина (72 мг, 297 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (235 мкл, 1.35 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=576,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 9,88 (д, $J=1,76$ Гц, 1 Н), 9,52 (д, $J=8,38$ Гц, 1 Н), 9,16 (д, $J=5,51$ Гц, 1 Н), 8,73 (д, $J=8,38$ Гц, 1 Н), 8,35 (дд, $J=8,27$, 5,84 Гц, 1 Н), 8,12-8,21 (м, 2 Н), 7,88-7,96 (м, 1 Н), 7,59 (д, $J=7,28$ Гц, 1 Н), 6,36-6,69 (м, 2 Н), 5,54 (дд, $J=8,60$, 5,51 Гц, 1 Н), 3,59-3,93 (м, 4 Н), 3,40-3,54 (м, 4 Н), 2,65-2,88 (м, 6 Н), 1,75-2,01 (м, 6 Н).

Соединение 100: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 264 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (171 мг, 1,32 ммоль) и 4-хлор-2-(пиридин-3-ил)хиназолин (70 мг, 291 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов, а затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=584,3$ (M+H)⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 9,57 (с, 1 Н), 8,85 (шд, $J=7,95$ Гц, 1 Н), 8,63 (д, $J=4,40$ Гц, 1 Н), 8,16 (д, $J=8,19$ Гц, 1 Н), 7,77-7,90 (м, 2 Н), 7,51-7,59 (м, 2 Н), 7,12 (шд, $J=7,34$ Гц, 1 Н), 6,32 (д, $J=7,21$ Гц, 1 Н), 3,75 (шс, 1 Н), 3,37-3,49 (м, 1 Н), 3,27 (с, 5 Н), 2,88-3,25 (м, 6 Н), 2,64 (шт, $J=5,93$ Гц, 2 Н), 2,45-2,57 (м, 3 Н), 2,32 (шдд, $J=14,79$, 5,14 Гц, 1 Н), 1,77-1,86 (м, 2 Н), 1,71 (шс, 4 Н), 1,10-1,20 (м, 3 Н).

Схема 9, соединение 101:



Стадия 1: **N-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид**: К смеси 4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутановой кислоты (20 г, 63,56 ммоль) в ДХМ (400 мл) добавляли CDI (11,34 г, 69,92 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли гидрохлорид 2-(метилсульфонил)этанамин (11,16 г, 69,92 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре еще 2 часа. Смесь разбавляли H₂O и разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ и сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток снова растворяли в EtOAc (80 мл) и затем нагревали до кипения с обратным холодильником, после чего добавляли гексаны (20 мл) и охлаждали смесь до комнатной температуры, в результате чего образовался осадок. Твердое вещество отфильтровывали и концентрировали фильтрат *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=325,9$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **N-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин**: К раствору LiAlH₄ (1,28 г, 33,80 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С добавляли N-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид (5 г, 15,36 ммоль) и нагревали полученную смесь до кипения с обратным холодильником в течение 12 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь осторожно нейтрализовали, добавляя H₂O (1,3 мл), 1 М водн. NaOH (1,3 мл), затем снова H₂O (1,3 мл), затем сушили над MgSO₄. Смесь отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=311,9$ (M+H)⁺.

Стадия 3: **(S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**: К смеси N-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-

1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин (3 г, 9,63 ммоль) и (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата (2,56 г, 9,63 ммоль) в ДХЭ (30 мл) при 0 °С добавляли AcOH (862 мкл, 14,45 ммоль), затем NaBH(OAc)₃ (3,06 г, 14,45 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли MeOH и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и насыщенном водном растворе NaHCO₃ и разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ и сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=561,4 (M+H)⁺.

Стадия 4: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (1 г, 1,78 ммоль) в 1:1:1 смеси ТГФ/MeOH/H₂O (9 мл) добавляли LiOH·H₂O (150 мг, 3,57 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=547,2 (M+H)⁺.

Стадия 5: **(S)-2-амино-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору гидрохлорида (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (1 г, 1,71 ммоль) в i-PrOH (20 мл) добавляли 20% мас. Pd(OH)₂/C (241 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 12 часов. Смесь отфильтровывали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=413,1 (M+H)⁺.

Стадия 6: **(S)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-амино-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 242) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (61 мг, 727) затем 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (49 мг, 291 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 18 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=545,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,61 (с, 1 H), 8,50 (с, 1 H), 7,59 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,67 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 5,10 (шдд, J=8,05, 5,18 Гц, 1 H), 4,10 (с, 3 H), 3,70-3,90 (м, 4 H), 3,53-3,68 (м, 2 H), 3,49-

3,53 (м, 2 Н), 3,35-3,43 (м, 2 Н), 3,13 (с, 3 Н), 2,77-2,86 (м, 4 Н), 2,53-2,77 (м, 2 Н), 1,77-2,00 (м, 6 Н).

Соединение 102: (S)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-

ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 242 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (61 мг, 727 мкмоль), затем 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (53 мг, 291 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 18 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=559,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,60 (с, 2 Н), 7,59 (шд, J=7,21 Гц, 1 Н), 6,65 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 4,77 (шдд, J=8,01, 4,95 Гц, 1 Н), 3,67-3,82 (м, 4 Н), 3,49-3,54 (м, 2 Н), 3,32-3,49 (м, 4 Н), 3,13 (с, 3 Н), 2,75-2,86 (м, 4 Н), 2,46-2,58 (м, 1 Н), 2,36 (шс, 1 Н), 1,92-1,99 (м, 2 Н), 1,84 (шс, 4 Н).

Соединение 103: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 242 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (61 мг, 727 мкмоль), затем 5-бром-2-хлорпиримидин (51 мг, 291 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 18 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=569,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,44-8,56 (м, 2 Н), 7,59 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 6,66 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 4,68-4,77 (м, 1 Н), 3,68-3,82 (м, 4 Н), 3,49-3,55 (м, 2 Н), 3,32-3,49 (м, 4 Н), 3,13 (с, 3 Н), 2,76-2,87 (м, 4 Н), 2,46-2,58 (м, 1 Н), 2,28-2,43 (м, 1 Н), 1,96 (к, J=5,90 Гц, 2 Н), 1,83 (шс, 4 Н).

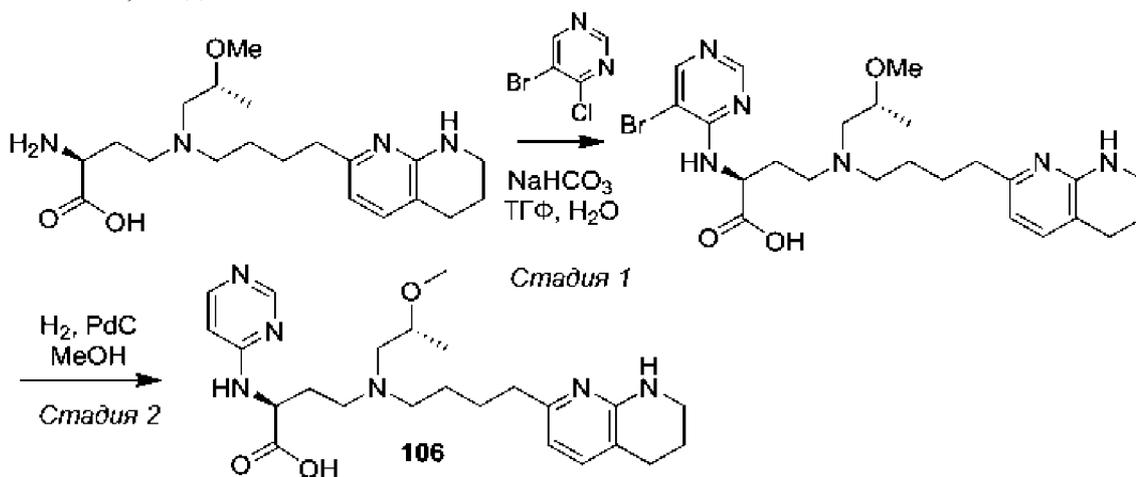
Соединение 104: (S)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-

ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 242 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (61 мг, 727 мкмоль), затем 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин (53 мг, 291 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 18 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=559,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,26 (шд, J=5,95 Гц, 1 Н), 7,59 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 6,92 (д, J=6,39 Гц, 1 Н), 6,65 (д, J=7,50 Гц, 1 Н), 4,83-4,87 (м, 1 Н), 3,69-3,80 (м, 4 Н), 3,49-3,53 (м, 2 Н), 3,32-

3,49 (м, 4 H), 3,12 (с, 3 H), 2,81 (дт, J=12,29, 6,31 Гц, 4 H), 2,48-2,59 (м, 1 H), 2,30-2,42 (м, 1 H), 1,92-2,00 (м, 2 H), 1,83 (шс, 4 H).

Соединение 105: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 231 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (58 мг, 693 мкмоль), и затем 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (43 мг, 254 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры. Смесь доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=529,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,63 (с, 1 H), 8,50 (с, 1 H), 7,59 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,67 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 5,15-5,34 (м, 1 H), 5,08 (шдд, J=8,49, 5,40 Гц, 1 H), 4,10 (с, 3 H), 3,63-3,74 (м, 4 H), 3,49-3,63 (м, 4 H), 3,41 (с, 5 H), 2,76-2,88 (м, 4 H), 2,55-2,73 (м, 2 H), 1,75-2,02 (м, 6 H).

Схема 10, соединение 106:



Стадия 1: (S)-2-(((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 482 мкмоль) и 5-бром-4-хлорпиридина (102 мг, 530 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли NaHCO₃ (202 мг, 2,4 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 2 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=535,3 (M+H)⁺.

Стадия 2: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-4-иламино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-(((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-

нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 280 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли 10% мас. Pd/C (297 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 15 часов. Смесь отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=457,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,41 (с, 1 H), 8,03 (шд, J=6,11 Гц, 1 H), 7,21 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,63 (шд, J=5,99 Гц, 1 H), 6,43 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,43 (шс, 1 H), 3,76 (шс, 1 H), 3,37-3,42 (м, 3 H), 3,35 (с, 3 H), 2,91-3,18 (м, 5 H), 2,72 (т, J=6,11 Гц, 2 H), 2,60 (шс, 2 H), 2,21-2,34 (м, 1 H), 2,03-2,15 (м, 1 H), 1,89 (дт, J=11,74, 5,99 Гц, 2 H), 1,73 (шс, 4 H), 1,20 (д, J=6,11 Гц, 3 H).

Соединение 107: (S)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 242 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (210 мкл, 1,21 ммоль) и 4-хлор-2-(пиридин-3-ил)хиназолин (59 мг, 242 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 2 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=618,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,57 (д, J=1,47 Гц, 1 H), 8,84 (дт, J=8,04, 1,85 Гц, 1 H), 8,61 (дд, J=4,89, 1,71 Гц, 1 H), 8,12 (д, J=7,70 Гц, 1 H), 7,83-7,88 (м, 1 H), 7,76-7,82 (м, 1 H), 7,48-7,55 (м, 2 H), 7,34 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,45 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,05 (т, J=6,05 Гц, 1 H), 3,26-3,31 (м, 2 H), 3,24 (т, J=5,56 Гц, 2 H), 3,01-3,17 (м, 2 H), 2,84-2,93 (м, 4 H), 2,61-2,77 (м, 7 H), 2,36-2,46 (м, 1 H), 2,22-2,32 (м, 1 H), 1,76-1,91 (м, 4 H), 1,57-1,72 (м, 2 H).

Соединение 108: (S)-2-(((6-(1H-пирозол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси 4-хлор-6-(1H-пирозол-1-ил)пиримидина (50 мг, 277 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (201 мкл, 1,15 ммоль), затем гидрохлорид (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 231 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 18 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 M водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=541,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,49 (шс, 1 H), 8,28 (шс, 1 H), 7,72 (с, 1 H), 7,26 (шс, 1 H), 6,87 (с, 1 H), 6,42-6,53 (м, 2 H), 4,76 (шс, 1 H), 4,66 (шс, 1 H), 3,46-3,59 (м, 2 H), 3,32-3,32 (м, 3 H), 2,90 (шс, 2 H), 2,65 (шд, J=6,60 Гц, 10 H), 2,19 (шс, 1 H), 2,09 (шд, J=5,01 Гц, 1 H), 1,82 (шс, 4 H), 1,62 (шд, J=6,72 Гц, 2 H).

Соединение 109: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси 4-хлор-2-(пиридин-3-ил)хиназолина (67 мг, 277

мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (201 мкл, 1,15 ммоль), затем гидрохлорид (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 231 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 18 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=602,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,56 (д, J=1,47 Гц, 1 H), 8,83 (дт, J=8,04, 1,85 Гц, 1 H), 8,60 (дд, J=4,89, 1,59 Гц, 1 H), 8,07 (д, J=8,19 Гц, 1 H), 7,81-7,85 (м, 1 H), 7,73-7,79 (м, 1 H), 7,44-7,52 (м, 2 H), 7,25 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,39 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,09 (шт, J=5,69 Гц, 1 H), 4,79 (шс, 1 H), 3,40-3,59 (м, 2 H), 3,22 (с, 3 H), 3,10-3,16 (м, 2 H), 3,03 (дт, J=14,03, 9,00 Гц, 2 H), 2,80-2,89 (м, 1 H), 2,67-2,76 (м, 2 H), 2,58-2,66 (м, 5 H), 2,37-2,45 (м, 1 H), 2,21-2,29 (м, 1 H), 1,79-1,92 (м, 2 H), 1,74 (шдд, J=12,53, 5,81 Гц, 3 H), 1,59-1,66 (м, 1 H).

Соединение 110: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 361 мкмоль) и фенилбороновой кислоты (53 мг, 434 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 36 мкмоль) и K₂CO₃ (50 мг, 361 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=551,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,84 (с, 1 H), 8,21 (с, 1 H), 7,56-7,63 (м, 6 H), 6,65 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,09-5,28 (м, 2 H), 3,70 (шд, J=3,42 Гц, 1 H), 3,54-3,68 (м, 3 H), 3,48-3,53 (м, 3 H), 3,39 (с, 3 H), 3,34 (шс, 3 H), 2,80 (дт, J=12,81, 6,37 Гц, 4 H), 2,58 (шт, J=11,98 Гц, 1 H), 2,39 (шд, J=6,24 Гц, 1 H), 1,94 (к, J=5,90 Гц, 2 H), 1,80 (шс, 4 H).

Соединение 111: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-феноксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-феноксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 234 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/H₂O (2 мл) добавляли 2-хлорпиримидин-5-карбонитрил (36 мг, 258 мкмоль) и NaHCO₃ (59 мг, 703 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=530,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,43 (шс, 1 H), 8,35 (шс, 1 H), 7,33 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 7,16-7,24 (м, 2 H), 6,87-6,97 (м, 1 H), 6,78-6,85 (м, 2 H), 6,48 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,47 (т, J=6,17 Гц, 1 H), 4,15 (т, J=5,26 Гц, 2 H), 3,35-3,43 (м, 2 H), 2,99-3,24 (м, 4

H), 2,97-2,99 (м, 1 H), 2,92 (шд, J=5,75 Гц, 2 H), 2,63-2,76 (м, 4 H), 2,20-2,33 (м, 1 H), 2,04-2,15 (м, 1 H), 1,70-1,91 (м, 6 H).

Соединение 112: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 270 мкмоль) и 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (46 мг, 2975 мкмоль) в H₂O (0,5 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли NaHCO₃ (45 мг, 540 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 15 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 M водн. HCl, и затем концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=489,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,18 (с, 1 H), 8,01 (с, 1 H), 7,42 (шд, J=7,50 Гц, 1 H), 6,50 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 5,68-6,13 (м, 1 H), 4,89-4,98 (м, 1 H), 3,38 (шд, J=5,51 Гц, 2 H), 2,82-2,95 (м, 2 H), 2,56-2,77 (м, 8 H), 2,24 (шс, 1 H), 2,13 (шд, J=6,17 Гц, 1 H), 1,78-1,97 (м, 4 H), 1,49-1,75 (м, 2 H).

Соединение 113: (S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (170 мг, 444 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/H₂O (2,5 мл) добавляли 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (75 мг, 444 мкмоль) and NaHCO₃ (112 мг, 1,33 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли. ЖХМС (ИЭР+): m/z=479,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ м.д. 8,32-8,47 (м, 2 H), 7,51 (шд, J=6,60 Гц, 1 H), 6,56 (шс, 1 H), 4,85 (шс, 1 H), 4,03 (шс, 3 H), 3,29-3,63 (м, 6 H), 2,38-2,91 (м, 7 H), 1,64-1,95 (м, 6 H), 0,90-1,09 (м, 4 H).

Соединение 114: (S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (170 мг, 444 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/H₂O (2 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (89 мг, 488 мкмоль) и NaHCO₃ (112 мг, 1,33 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=493,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ м.д. 8,61 (шс, 2 H), 7,49 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,53 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,56-4,68 (м, 1 H), 3,24-3,58 (м, 6 H), 2,61-2,93 (м, 5 H), 2,50 (шс, 1 H), 2,35 (шс, 1 H), 1,63-1,95 (м, 6 H), 0,96 (шдд, J=12,59, 7,58 Гц, 4 H).

Соединение 115: (S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота:

К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (170 мг, 444 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂O (2 мл) добавляли 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин (89 мг, 488 мкмоль) и NaHCO₃ (112 мг, 1.33 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=493,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ м.д. 8,09 (шс, 1 H), 7,34 (шд, J=7,28 Гц, 1 H), 6,71 (шс, 1 H), 6,48 (шд, J=6,84 Гц, 1 H), 6,41-6,41 (м, 1 H), 4,56 (шс, 1 H), 3,39 (шс, 2 H), 2,82-3,16 (м, 4 H), 2,58-2,73 (м, 4 H), 2,25 (шд, J=5,95 Гц, 1 H), 2,09 (шд, J=11,47 Гц, 2 H), 1,65-1,89 (м, 6 H), 0,44-0,76 (м, 4 H).

Соединение 116: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:

К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (170 мг, 491 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂O (2 мл) добавляли 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (83 мг, 540 мкмоль) и NaHCO₃ (124 мг, 1.47 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=465,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ м.д. 8,65 (с, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 7,52 (шд, J=7,34 Гц, 1 H), 6,56 (шд, J=7,34 Гц, 1 H), 5,02 (шс, 1 H), 3,30-3,60 (м, 6 H), 2,37-2,88 (м, 7 H), 1,68-1,94 (м, 6 H), 0,91-1,07 (м, 4 H).

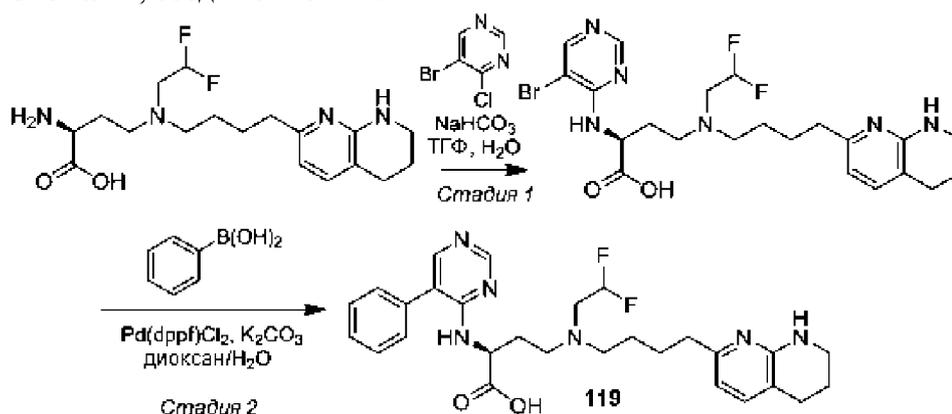
Соединение 117: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:

К смеси (S)-2-амино-4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 234 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂O (2 мл) добавляли 5-циклопропил-2-фторпиримидин (36 мг, 258 мкмоль) и NaHCO₃ (59 мг, 703 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=545,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ м.д. 8,27 (шс, 2 H), 7,48 (шд, J=7,21 Гц, 1 H), 7,28-7,39 (м, 2 H), 7,02-7,12 (м, 1 H), 6,91 (шд, J=7,95 Гц, 2 H), 6,52 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,63-4,72 (м, 1 H), 4,33 (шс, 2 H), 3,65 (шс, 2 H), 3,28-3,54 (м, 6 H), 2,65-2,80 (м, 4 H), 2,53 (шс, 1 H), 2,31 (шд, J=7,70 Гц, 1 H), 1,70-1,94 (м, 7 H), 0,98-1,09 (м, 2 H), 0,67 (к, J=5,09 Гц, 2 H).

Соединение 118: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 270 мкмоль, 1 экв.) и 2-хлорпиримидин-5-карбонитрила (41 мг, 297 мкмоль) в H₂O (0,5 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли NaHCO₃ (45 мг, 540 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 50 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=474,3. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,64 (шс, 2 H), 7,60 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,25-6,74 (м, 2 H), 4,78 (дд, J=8,56, 5,26 Гц, 1 H), 3,82 (тд, J=15,07, 3,36 Гц, 2 H), 3,35-3,62 (м, 6 H), 2,73-2,89 (м, 4 H), 2,45-2,59 (м, 1 H), 2,26-2,41 (м, 1 H), 1,72-2,02 (м, 6 H).

Схема 11, соединение 119:

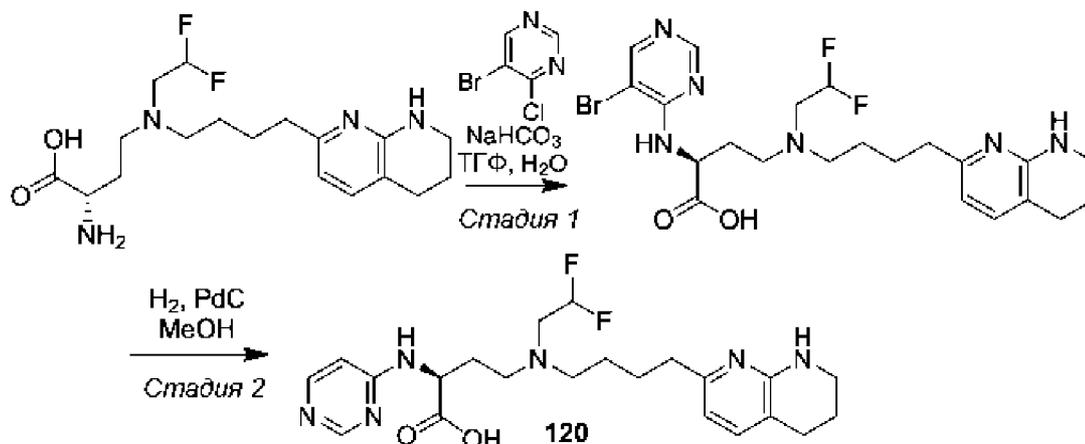


Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 405 мкмоль) и 5-бром-4-хлорпиримидина (94 мг, 486 мкмоль) в ТГФ (1,2 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли NaHCO₃ (170 мг, 2,02 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=527,2 (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (213 мг, 404 мкмоль) и фенилбороновой кислоты (59 мг, 485 мкмоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (30 мг, 40 мкмоль) и K₂CO₃ (112 мг, 808 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 2 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=525,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,85 (с, 1 H), 8,22 (с, 1 H), 7,61 (с, 3 H), 7,60-7,68 (м, 1 H), 7,59 (шс, 2 H), 6,63-6,69 (м, 1 H), 6,30-6,62 (м, 1 H), 5,13 (шт, J=6,05 Гц, 1 H), 3,78 (шт, J=13,75 Гц, 2 H), 3,47-3,60 (м, 3 H), 3,35-3,44 (м, 3 H), 2,71-

2,92 (м, 4 H), 2,53-2,68 (м, 1 H), 2,40 (шс, 1 H), 1,92-2,06 (м, 1 H), 1,92-2,01 (м, 1 H), 1,67-1,92 (м, 4 H).

Схема 12, соединение 120:



Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 405 мкмоль) и 5-бром-4-хлорпиридина (94 мг, 486 мкмоль) в ТГФ (1,2 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли NaHCO₃ (170 мг, 2,02 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=527,2 (M+H)⁺.

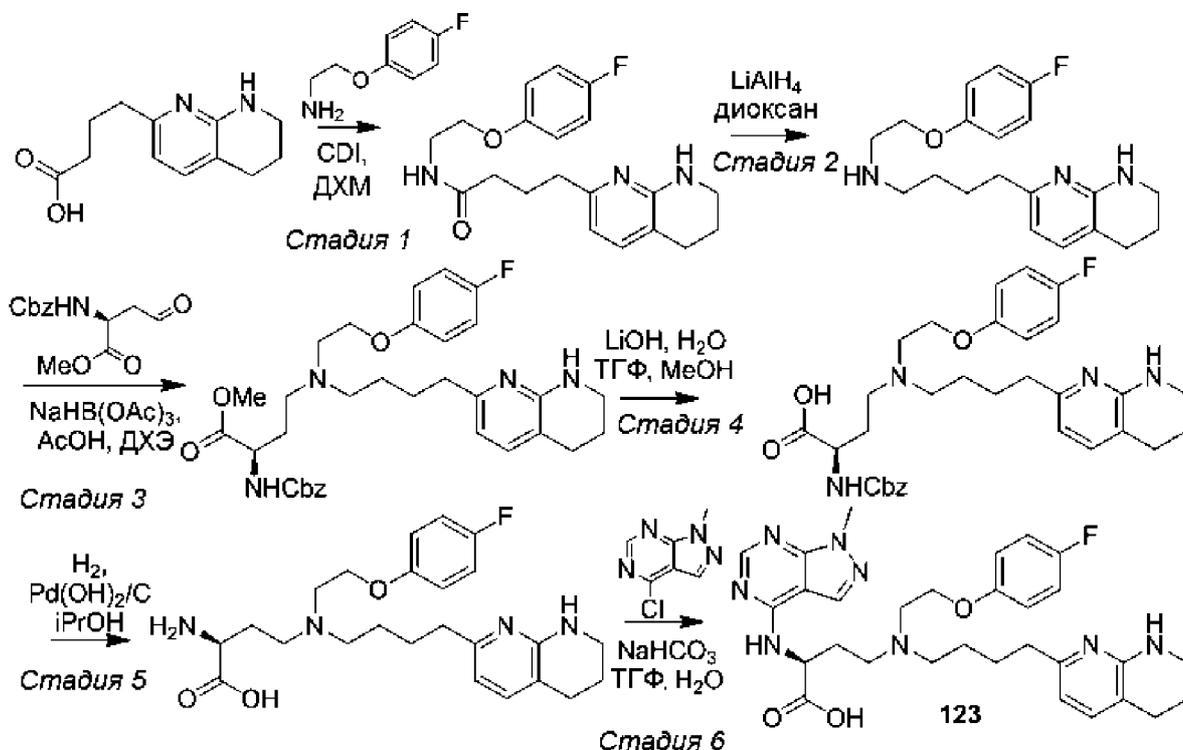
Стадия 2: **(S)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-4-иламино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (213 мг, 404 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли 10% мас. Pd/C (60 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 5 часов, и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=449,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,78 (с, 1 H), 8,21 (дд, J=7,34, 1,35 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 7,00-7,08 (м, 1 H), 6,28-6,73 (м, 2 H), 4,99-5,09 (м, 1 H), 3,83 (тд, J=15,07, 3,36 Гц, 2 H), 3,36-3,65 (м, 6 H), 2,75-2,89 (м, 4 H), 2,51-2,64 (м, 1 H), 2,34-2,48 (м, 1 H), 1,73-2,05 (м, 6 H).

Соединение 121: (S)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фторпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 540 мкмоль) и 2-хлор-5-фторпиридина (74 мкл, 594 мкмоль) в DMA (3 мл) добавляли DIPEA (470 мкл, 2,70 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 15 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М

водн. HCl, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=467,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,16 (с, 2 H), 7,46 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,54 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,68-6,08 (м, 1 H), 4,34-4,49 (м, 1 H), 3,36-3,50 (м, 2 H), 2,65-2,82 (м, 9 H), 2,51-2,60 (м, 1 H), 1,98-2,17 (м, 2 H), 1,76-1,96 (м, 4 H), 1,58 (к, J=6,60 Гц, 2 H).

Соединение 122: (S)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 405 мкмоль) и 4-хлор-6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидина (92 мг, 445 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (71 мкл, 405 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 12 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=540,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,54 (шд, J=4,85 Гц, 2 H), 8,23 (шс, 2 H), 7,43 (шс, 1 H), 6,44-6,65 (м, 1 H), 6,24 (с, 1 H), 5,63-6,12 (м, 1 H), 4,61-4,83 (м, 1 H), 4,73 (шс, 1 H), 2,92-3,26 (м, 2 H), 2,51-2,67 (м, 3 H), 2,51-2,91 (м, 7 H), 2,24-2,50 (м, 3 H), 2,17 (шс, 1 H), 2,06 (шс, 1 H), 1,92 (шд, J=5,95 Гц, 2 H), 1,60-1,79 (м, 3 H).

Схема 13, соединение 123:



Стадия 1: N-(2-(4-фторфенокси)этил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид: К смеси 4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутановой кислоты (5 г, 15,89 ммоль) в ДХМ (75 мл) добавляли CDI (2,83 г, 17,48 ммоль) при 0 °С и

перемешивали полученную смесь в течение 1 часа. Затем к полученной смеси добавляли гидрохлорид 2-(4-фторфенокси)этанамина (11,4 мл, 17,48 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, и затем разбавляли H₂O. Разделяли слои и экстрагировали водные слои ДХМ, и сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток снова растворяли в EtOAc (40 мл) и затем нагревали до кипения с обратным холодильником. Затем добавляли гексаны (15 мл) и охлаждали раствор до комнатной температуры, в результате чего образовался осадок. Твердое вещество отфильтровывали и концентрировали фильтрат in vacuo с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=358,0 (M+H)⁺.

Стадия 2: **N-(2-(4-фторфенокси)этил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин**: К смеси LiAlH₄ (590 мг, 15,56 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли N-(2-(4-фторфенокси)этил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид (2,78 г, 7,78 ммоль) и нагревали полученную смесь до кипения с обратным холодильником в течение 30 минут, и затем оставляли остывать до комнатной температуры. Смесь охлаждали до 10 °С и нейтрализовали, осторожно добавляя H₂O (0,6 мл), 1 М NaOH (0,6 мл), затем H₂O (0,6 мл), затем сушили над MgSO₄. Смесь отфильтровывали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=344,2 (M+H)⁺.

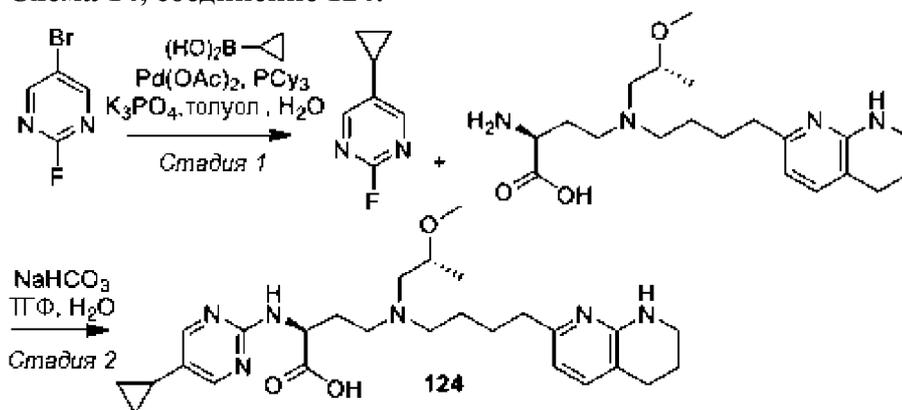
Стадия 3: **(S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**: К смеси N-(2-(4-фторфенокси)этил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина (2,67 г, 7,77 ммоль) и метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-оксобутаноата (2,17 г, 8,16 ммоль) в ДХЭ (50 мл) при 0 °С добавляли AcOH (667 мкл, 11,66 ммоль), затем NaBH(OAc)₃ (2,47 г, 11,66 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и затем экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=593,4 (M+H)⁺.

Стадия 4: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К смеси (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (4 г, 6,75 ммоль) в 1:1:1 смеси ТГФ/MeOH/H₂O (37,5 мл) добавляли LiOH·H₂O (566 мг, 13,50 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=579,5 (M+H)⁺.

Стадия 5: **(S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (4 г, 6,91 ммоль) в *n*-PrOH (30 мл) добавляли 10% мас. Pd(OH)₂/C (1,9 г) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 48 часов. Смесь отфильтровывали и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=445,4 (M+H)⁺.

Стадия 6: **(S)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (80 мг, 180 мкмоль) и 4-хлор-1-метилпиразоло[3,4-d]пиримидина (33 мг, 198 мкмоль) в H₂O (0,5 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли NaHCO₃ (76 мг, 900 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=577,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,15 (с, 1 H), 7,97 (с, 1 H), 7,21-7,46 (м, 1 H), 6,76-6,90 (м, 2 H), 6,71 (шс, 2 H), 6,46 (шд, J=7,02 Гц, 1 H), 4,61-4,82 (м, 1 H), 4,09 (шс, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 3,38 (шс, 2 H), 3,21-3,30 (м, 4 H), 2,90-3,11 (м, 3 H), 2,86 (шс, 1 H), 2,63-2,75 (м, 4 H), 2,36 (шс, 1 H), 2,07-2,18 (м, 1 H), 1,68-1,90 (м, 6 H).

Схема 14, соединение 124:



Стадия 1: **5-циклопропил-2-фторпиримидин:** К раствору 5-бром-2-фторпиримидина (5 г, 28,25 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (2,91 г, 33,90 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли K₃PO₄ (17,99 г, 84,76 ммоль), PCy₃ (916 мкл, 2,83 ммоль) и Pd(OAc)₂ (317 мг, 1,41 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 10 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь выливали в H₂O и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

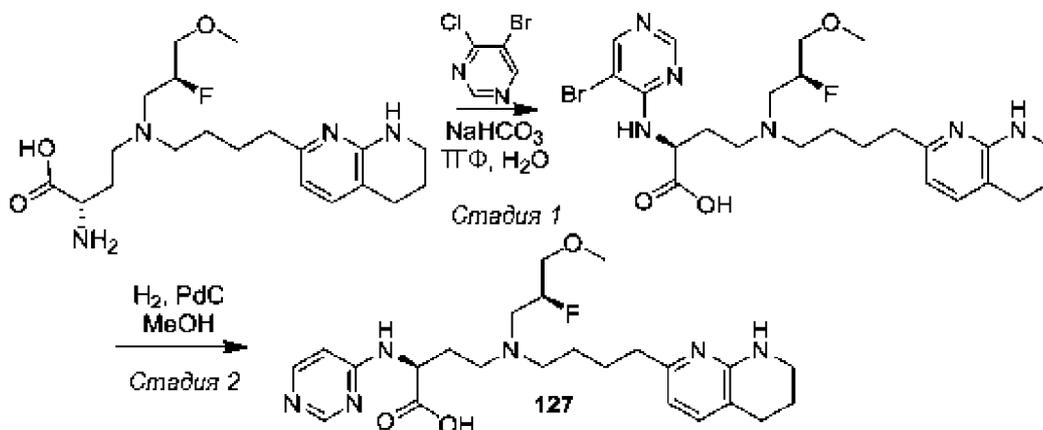
Стадия 2: **(S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 241 мкмоль) и 5-циклопропил-2-фторпиримидина (36,62 мг, 265,08 мкмоль, 1,1 экв.) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (101 мг, 1,20 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 12 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=497,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,56 (шс, 2 H), 7,60 (шд, J=6,85 Гц, 1 H), 6,67 (шд, J=7,09 Гц, 1 H), 4,86-4,92 (м, 1 H), 3,87 (шс, 1 H), 3,50-3,54 (м, 2 H), 3,39 (с, 4 H), 3,08-3,31 (м, 5 H), 2,77-2,85 (м, 4 H), 2,54 (шс, 1 H), 2,42 (шс, 1 H), 2,20-2,25 (м, 1 H), 1,92-2,00 (м, 3 H), 1,81 (шс, 3 H), 1,22 (шд, J=5,50 Гц, 3 H), 1,05-1,11 (м, 2 H), 0,82 (шд, J=4,77 Гц, 2 H).

Соединение 125: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 242 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (61 мг, 727 мкмоль), затем 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (45 мг, 291 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 18 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=531,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,84 (с, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 7,58 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,66 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,27 (шдд, J=8,31, 5,01 Гц, 1 H), 3,81 (шд, J=6,85 Гц, 2 H), 3,69-3,77 (м, 2 H), 3,53-3,58 (м, 1 H), 3,45-3,53 (м, 3 H), 3,37 (шт, J=7,40 Гц, 2 H), 3,12 (с, 3 H), 2,77-2,84 (м, 4 H), 2,61-2,71 (м, 1 H), 2,47-2,59 (м, 1 H), 1,95 (к, J=5,90 Гц, 2 H), 1,85 (тд, J=13,11, 6,17 Гц, 4 H).

Соединение 126: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 242 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (211 мкл, 1,21 ммоль), затем 4-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин (48 мг, 267 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 2 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=557,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,51-8,64 (м, 2 H), 7,89 (с, 1 H), 7,58 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 7,25 (шс, 1 H), 6,65 (шд, J=7,06 Гц, 2 H),

4,95 (шс, 1 H), 3,77 (шдд, J=19,96, 5,62 Гц, 4 H), 3,47-3,55 (м, 3 H), 3,45 (шс, 1 H), 3,35 (шд, J=7,50 Гц, 2 H), 3,13 (с, 3 H), 2,76-2,85 (м, 4 H), 2,58 (шс, 1 H), 2,41 (шс, 1 H), 1,77-2,00 (м, 6 H).

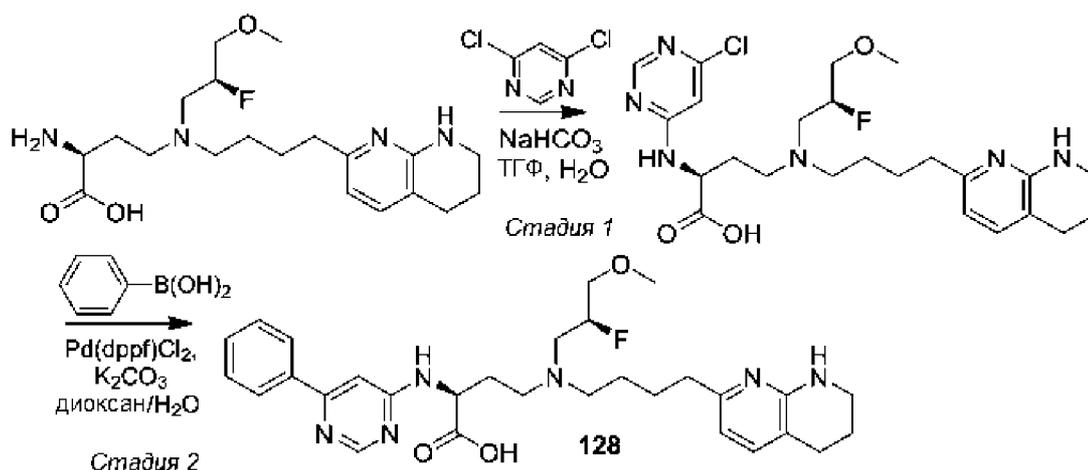
Схема 15, соединение 127:



Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (250 мг, 577 мкмоль) и 5-бром-4-хлорпириимидина (134 мг, 693 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (243 мг, 2,89 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до рН=6, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=554,2 (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пириимидин-4-иламино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 361 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли 20% мас. Pd/C (38 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 5 часов, и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=475,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,33 (с, 1 H), 7,94 (шс, 1 H), 7,40 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,44-6,55 (м, 2 H), 4,80-4,83 (м, 1 H), 4,55-4,79 (м, 1 H), 3,53-3,58 (м, 1 H), 3,50 (дд, J=6,95, 4,52 Гц, 1 H), 3,39 (к, J=5,59 Гц, 2 H), 3,33 (с, 3 H), 2,93 (шс, 2 H), 2,63-2,76 (м, 8 H), 2,14-2,24 (м, 1 H), 2,02-2,11 (м, 1 H), 1,76-1,92 (м, 4 H), 1,57-1,69 (м, 2 H).

Схема 16, соединение 128:



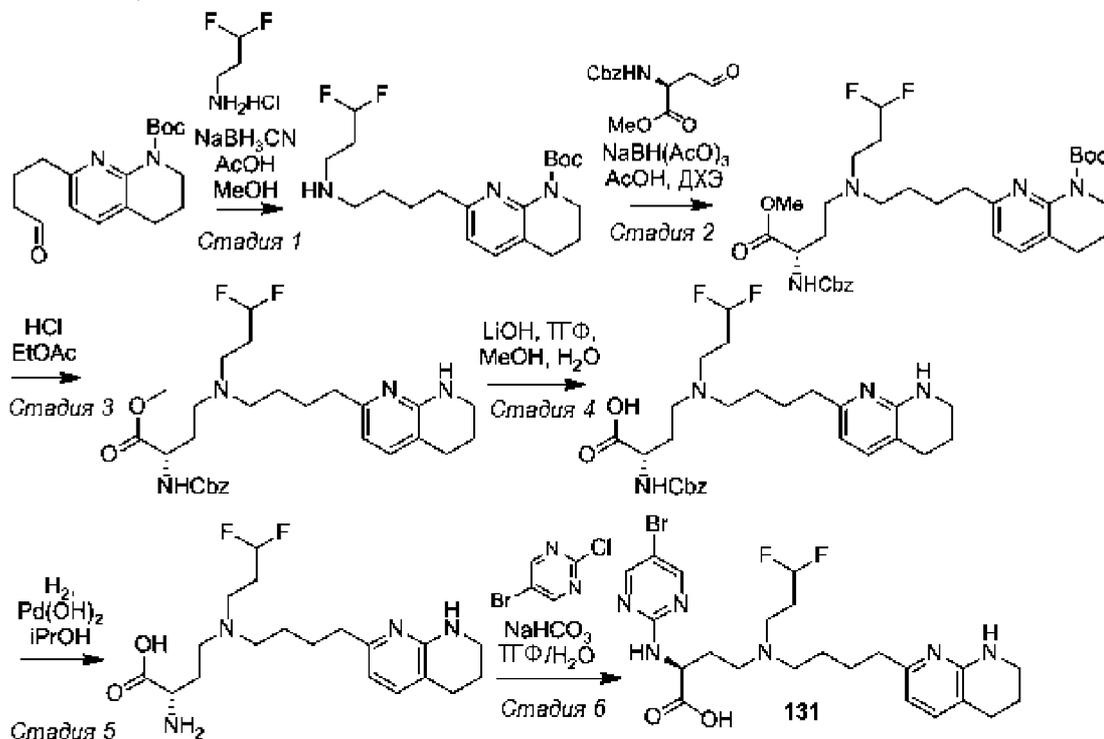
Стадия 1: **(S)-2-(((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 231 мкмоль) и 4,6-дихлорпиримидина (41 мг, 277 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (97 мг, 1,15 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 18 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до рН=6, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=510,3 (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-(((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 196 мкмоль) и фенилбороновой кислоты (29 мг, 236 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (14 мг, 20 мкмоль) и K₂CO₃ (81 мг, 589 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 2 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь отфильтровывали и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=551,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,81 (с, 1 H), 7,88 (шд, J=7,46 Гц, 2 H), 7,63-7,74 (м, 3 H), 7,59 (шд, J=6,97 Гц, 1 H), 7,30 (шс, 1 H), 6,67 (шд, J=7,21 Гц, 1 H), 5,14-5,34 (м, 1 H), 5,10 (шс, 1 H), 3,63-3,77 (м, 4 H), 3,57 (шд, J=8,68 Гц, 2 H), 3,48-3,53 (м, 3 H), 3,41 (с, 4 H), 2,81 (шд, J=4,89 Гц, 4 H), 2,40-2,64 (м, 2 H), 1,79-1,97 (м, 6 H).

Соединение 129: (2S)-4-((оксетан-2-илметил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с оксетан-2-илметанаминном, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение *m/z*=505,3. [M+H]⁺, найдено 505,3.

Соединение 130: (S)-4-((3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с 2-(аминометил)пропан-1,3-диолом, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=523,3$; $[M+H]^+$ найдено 523,3.

Схема 17, соединение 131:



Стадия 1: *трет-бутил-7-(4-((3,3-дифторпропил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат*: К раствору гидрохлорида 3,3-дифторпропан-1-амина (12,04 г, 82,39 ммоль) в MeOH (200 мл) при 0 °С добавляли AcOH (3,2 мл, 56,18 ммоль), NaBH₃CN (4,71 г, 74,90 ммоль), затем раствор трет-бутил-7-(4-оксобутил)-3,4-дигидро-2H-1,8-нафтиридин-1-карбоксилата (12 г, 37,45 ммоль) в MeOH (100 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=384,1$ (M+H)⁺

Стадия 2: (S)-*трет-бутил-7-(4-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)-(3,3-дифторпропил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат*: К раствору трет-бутил-7-(4-((3,3-дифторпропил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (19 г, 44,59 ммоль) и (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата (13,70 г, 49,05 ммоль) в ДХЭ (200 мл) при 0 °С добавляли AcOH (3,8 мл, 66,89 ммоль), затем NaBH(OAc)₃ (14,18 г, 66,89 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и разделяли слои. Водный слой

экстрагировали ДХМ и сушили объединенные органические экстракты над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде алюминия с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 633,3$ (M+H)⁺

Стадия 3: **(S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**: Смесь (S)-трет-бутил-7-(4-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)-(3,3-дифторпропил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (26 г, 36,98 ммоль) в 4 М растворе HCl в EtOAc (300 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяли в воде и затем промывали МТБЭ. Водный слой доводили до pH=8, добавляя 1 М NaOH, и затем экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 533,3$ (M+H)⁺;

Стадия 4: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((4-(8-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(3,3-дифторпропил)амино)бутановая кислота**: К раствору (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (5 г, 8,45 ммоль) в 4:1:1 смеси ТГФ/MeOH/H₂O (60 мл) добавляли LiOH·H₂O (709 мг, 16,90 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 519,4$ (M+H)⁺.

Стадия 5: **(S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К раствору (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((4-(8-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(3,3-дифторпропил)амино)бутановой кислоты (4 г, 7,33 ммоль) в *i*-PrOH (200 мл) добавляли 10% мас. Pd(OH)₂/C (6,0 г) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ (50 фунт/кв.дюйм) в течение 2 часов, и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 385,2$ (M+H)⁺

Стадия 6: **(S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К раствору (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 327,73 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 5-бром-2-хлорпиримидин (70 мг, 361 мкмоль) и NaHCO₃ (138 мг, 1,64 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °C в течение 5 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке

соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=541,1$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 8,42 (с, 2 H), 7,51 (д, J=7,46 Гц, 1 H), 6,53 (шд, J=7,21 Гц, 1 H), 5,91-6,26 (м, 1 H), 4,56 (дд, J=5,01, 8,68 Гц, 1 H), 3,30-3,48 (м, 6 H), 3,22 (шд, J=7,83 Гц, 2 H), 2,74 (т, J=6,11 Гц, 2 H), 2,67 (шс, 2 H), 2,21-2,49 (м, 4 H), 1,88 (к, J=5,93 Гц, 2 H), 1,70 (шс, 4 H).

Соединение 132: (S)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 328 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (66 мг, 361 мкмоль) и NaHCO₃ (138 мг, 1,64 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=531,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 8,66 (с, 2 H), 7,54 (шд, J=7,21 Гц, 1 H), 6,57 (шд, J=7,34 Гц, 1 H), 5,94-6,28 (м, 1 H), 4,6 2- 4,69 (м, 1 H), 3,34-3,52 (м, 6 H), 3,26 (шс, 2 H), 2,66-2,82 (м, 4 H), 2,28-2,53 (м, 4 H), 1,85-1,96 (м, 2 H), 1,74 (шс, 4 H).

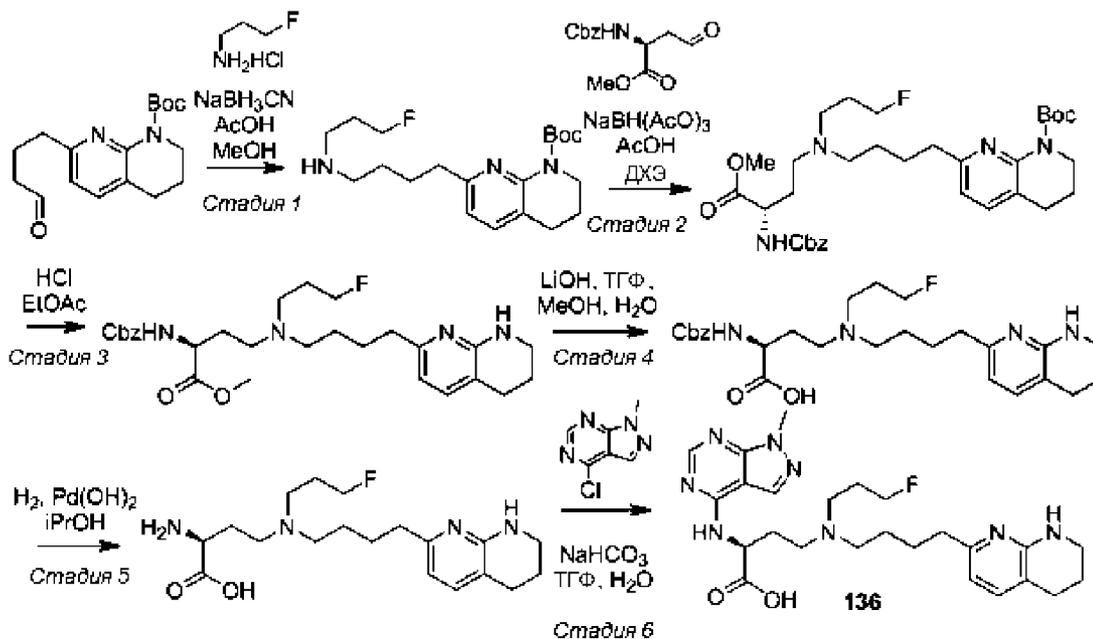
Соединение 133: (S)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 328 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (55 мг, 328 мкмоль) и NaHCO₃ (138 мг, 1,64 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=517,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ м.д. 8,30-8,48 (м, 2 H), 7,52 (шд, J=6,97 Гц, 1 H), 6,55 (шд, J=6,85 Гц, 1 H), 5,95-6,28 (м, 1 H), 4,86 (шс, 1 H), 4,04 (с, 3 H), 3,38-3,56 (м, 6 H), 3,29 (шс, 2 H), 2,66-2,80 (м, 4 H), 2,30-2,63 (м, 4 H), 1,86-1,96 (м, 2 H), 1,75 (шс, 4 H).

Соединение 134: (S)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 328 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин (66 мг, 361 мкмоль) и NaHCO₃ (138 мг, 1,64 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 18 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=531,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 8,22 (шд, J=5,75 Гц, 1 H), 7,49 (шд, J=7,09 Гц, 1 H), 6,84 (д, J=6,24 Гц, 1 H), 6,52 (шд, J=7,34 Гц, 1 H), 5,91-6,26 (м, 1 H), 4,72

(шс, 1 Н), 3,14-3,50 (м, 8 Н), 2,61-2,78 (м, 4 Н), 2,21-2,52 (м, 4 Н), 1,82-1,94 (м, 2 Н), 1,69 (шс, 4 Н).

Соединение 135: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 327,73 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 1-циклопропил-4-фторбензол (50 мг, 361 мкмоль) и NaHCO₃ (138 мг, 1,64 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 5 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=503,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 8,40 (шс, 2 Н), 7,52 (д, J=7,46 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 5,91-6,25 (м, 1 Н), 4,67-4,71 (м, 1 Н), 3,21-3,49 (м, 8 Н), 2,67-2,79 (м, 4 Н), 2,24-2,52 (м, 4 Н), 1,85-1,93 (м, 3 Н), 1,73 (шд, J=3,67 Гц, 4 Н), 0,96-1,08 (м, 2 Н), 0,65-0,73 (м, 2 Н).

Схема 18, соединение 136:



Стадия 1: *трет-бутил-7-(4-((3-фторпропил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат*: К раствору гидрохлорида 3-фторпропан-1-амина (6,72 г, 56,18 ммоль) и NaBH₃CN (3,92 г, 62,42 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли раствор трет-бутил-7-(4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (10 г, 31,21 ммоль) в MeOH (80 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученный раствор выливали в воду и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=366,0$ (M+H)⁺

Стадия 2: **(S)-трет-бутил-7-(4-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)-(3-фторпропил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат**: К раствору трет-бутил-7-(4-((3-фторпропил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (12 г, 30,53 ммоль) и (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата (11,08 г, 39,70 ммоль) в ДХЭ (150 мл) при 0 °С добавляли AcOH (2,62 мл, 45,80 ммоль), затем NaBH(OAc)₃ (9,71 г, 45,80 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃. Слои разделяли и экстрагировали водный слой ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на оксиде алюминия с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 615,5 (M+H)^+$

Стадия 3: **(S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**: (S)-трет-бутил-7-(4-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)-(3-фторпропил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (14 г, 21,41 ммоль) растворяли в 4 М растворе HCl в EtOAc (150 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяли в воде и затем промывали МТБЭ, и затем доводили до pH=8, добавляя 1 М NaOH, и затем экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 515,2 (M+H)^+$

Стадия 4: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К раствору (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (4 г, 7,00 ммоль) в 4:1:1 смеси ТГФ/MeOH/H₂O (600 мл) добавляли LiOH·H₂O (881 мг, 20,99 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 501,2 (M+H)^+$

Стадия 5: **(S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К раствору (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (4,8 г, 9,01 ммоль) в *i*-PrOH (200 мл) добавляли 10% мас. Pd(OH)₂/C (7,41 г) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ (50 фунт/кв.дюйм) в течение 38 часов, и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 367,3 (M+H)^+$

Стадия 6: **(S)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 368 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (68 мг, 405 мкмоль) и NaHCO₃ (155 мг, 1,84 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=499,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 8,42 (с, 1 H), 8,35 (с, 1 H), 7,49 (шд, J=6,97 Гц, 1 H), 6,53 (шс, 1 H), 4,81-4,96 (м, 1 H), 4,63 (т, J=5,20 Гц, 1 H), 4,51 (т, J=5,26 Гц, 1 H), 4,02 (с, 3 H), 3,18-3,49 (м, 8 H), 2,62-2,80 (м, 4 H), 2,33-2,60 (м, 2 H), 2,05-2,22 (м, 2 H), 1,83-1,93 (м, 2 H), 1,73 (шс, 4 H).

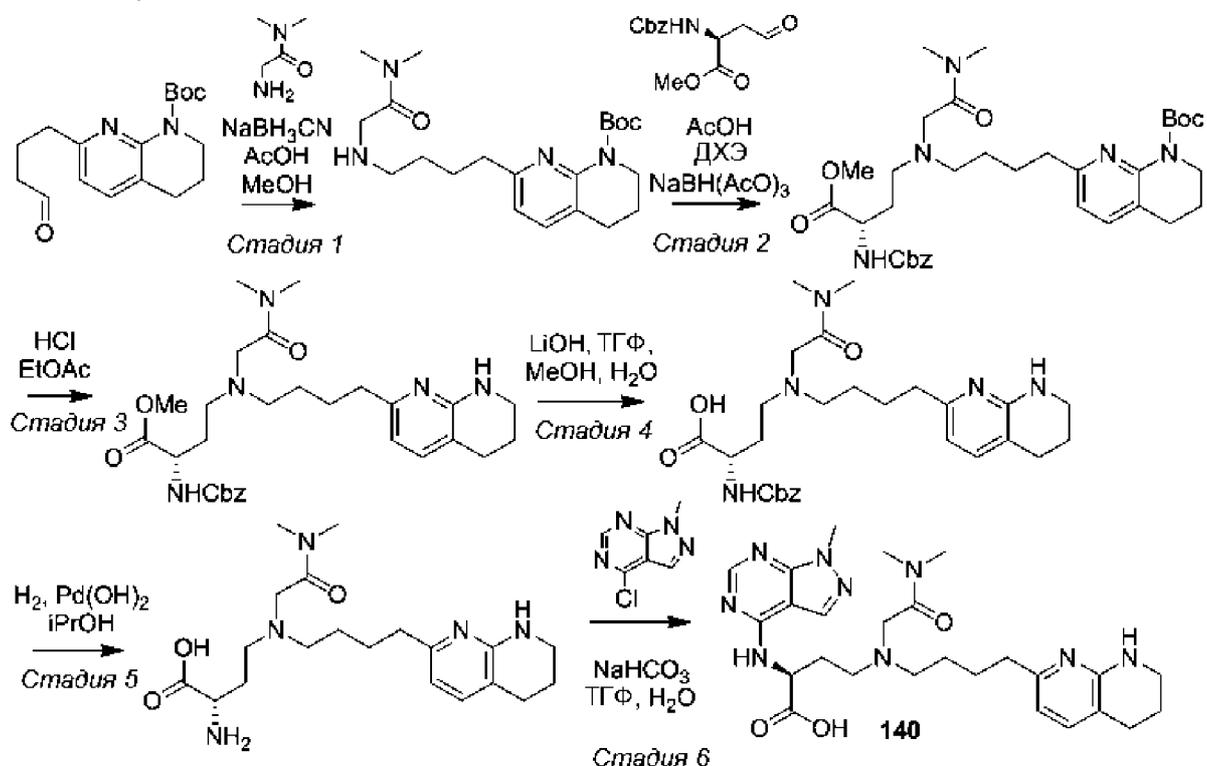
Соединение 137: (S)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 368 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (74 мг, 405 мкмоль) и NaHCO₃ (155 мг, 1,84 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=513,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 8,57 (с, 2 H), 7,44 (шд, J=7,34 Гц, 1 H), 6,48 (дд, J=3,85, 7,27 Гц, 1 H), 4,52-4,62 (м, 2 H), 4,44 (шт, J=4,34 Гц, 1 H), 3,11-3,42 (м, 8 H), 2,57-2,72 (м, 4 H), 2,16-2,46 (м, 2 H), 1,94-2,12 (м, 2 H), 1,81 (к, J=5,90 Гц, 2 H), 1,65 (шд, J=2,69 Гц, 4 H).

Соединение 138: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (120 мг, 270 мкмоль) и 2-хлорпиримидин-5-карбонитрила (41 мг, 297 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (113 мг, 1,35 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=548,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,27-8,63 (м, 2 H), 7,31 (шд, J=7,21 Гц, 1 H), 6,90-7,00 (м, 2 H), 6,78-6,88 (м, 2 H), 6,47 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,45-4,48 (м, 1 H), 4,12 (т, J=5,20 Гц, 2 H), 3,33-3,43 (м, 2 H), 3,03-3,22 (м, 4 H), 2,81-2,92 (м, 2 H), 2,72 (шт, J=6,24 Гц, 2 H), 2,65 (шт, J=7,76 Гц, 2 H), 2,19-2,31 (м, 1 H), 2,03-2,17 (м, 1 H), 1,67-1,91 (м, 6 H).

Соединение 139: (S)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-

ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (120 мг, 270 мкмоль) и 2-хлорпиримидин-5-карбонитрила (120 мг, 270 мкмоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (54 мг, 297 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (113 мг, 1,35 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=591,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,25-8,61 (м, 2 H), 7,34 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 6,89-6,97 (м, 2 H), 6,80-6,88 (м, 2 H), 6,46-6,52 (м, 1 H), 4,45 (т, J=6,14 Гц, 1 H), 4,18 (т, J=5,04 Гц, 2 H), 3,32-3,45 (м, 2 H), 3,09-3,28 (м, 4 H), 2,91-3,08 (м, 2 H), 2,60-2,76 (м, 4 H), 2,28 (шд, J=3,95 Гц, 1 H), 2,15 (шд, J=4,82 Гц, 1 H), 1,72-1,93 (м, 6 H).

Схема 19, соединение 140:



Стадия 1: **трет-бутил-7-(4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат.** К смеси 2-амино-N, N-диметилацетамида (2,01 г, 19,71 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0 °С добавляли NaBH₃CN (1,24 г, 19,71 ммоль), AcOH (1,13 мл, 19,71 ммоль), затем трет-бутил-7-(4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (3 г, 9,86 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакцию смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и затем концентрировали *in vacuo* для удаления летучих соединений. Оставшийся водный слой экстрагировали EtOAc и сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=391,0 (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-трет-бутил-7-(4-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат**: К смеси трет-бутил-7-(4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (1,68 г, 4,10 ммоль) и (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата (1,14 г, 4,30 ммоль) в ДХЭ (15 мл) при 0 °С добавляли AcOH (352 мкл, 6,15 ммоль), затем NaBH(OAc)₃ (1,30 г, 6,15 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакцию смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ и сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=640,5$ (M+H)⁺.

Стадия 3: **(S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**: (S)-трет-бутил-7-(4-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (2,5 г, 3,91 ммоль) растворяли в 4 М растворе HCl в EtOAc (40 мл) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 15 часов, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=540,4$ (M+H)⁺.

Стадия 4: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К смеси (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (2,11 г, 3,91 ммоль) в смеси 2:2:1 ТГФ/MeOH/H₂O (37,5 мл) добавляли LiOH·H₂O (328 мг, 7,82 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=526,2$ (M+H)⁺.

Стадия 5: **(S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К смеси (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (2,06 г, 3,82 ммоль) в *i*-PrOH (50 мл) добавляли 20% мас. Pd(OH)₂/C (700 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение ночи, и затем отфильтровывали реакцию смесь и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=392,4$ (M+H)⁺.

Стадия 6: **(S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота**: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-

(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 4-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (71 мг, 421 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=524,5 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,27 (шд, J=22 Гц, 2 H) 7,29 (шд, J=6,97 Гц, 1 H), 6,41 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,47-4,78 (м, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 3,58-3,69 (м, 1 H), 3,50 (шд, J=15,04 Гц, 1 H), 3,32-3,41 (м, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 2,52-2,97 (м, 11 H), 2,13-2,32 (м, 2 H), 1,47-1,98 (м, 6 H).

Соединение 141: (S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (70 мг, 383 мкмоль) в ТГФ(2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=538,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, этанол-d₄) δ м.д. 8,52 (шс, 2 H), 7,28 (д, J=7,46 Гц, 1 H), 6,45 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,49 (т, J=5,87 Гц, 1 H), 3,55-3,73 (м, 2 H), 3,36-3,45 (м, 2 H), 3,06 (с, 3 H), 2,85-3,00 (м, 5 H), 2,69-2,83 (м, 4 H), 2,52-2,67 (м, 2 H), 2,23 (дк, J=13,68, 6,77 Гц, 1 H), 2,04-2,13 (м, 1 H), 1,90 (к, J=5,93 Гц, 2 H), 1,69-1,81 (м, 2 H), 1,59-1,66 (м, 2 H).

Соединение 142: (S)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (2S)-2-амино-4-[2,2-дифторэтил-[4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил]амино]бутановой кислоты (200 мг, 486 мкмоль) и 4-хлор-6-фенилпиримидина (111 мг, 583 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (204 мг, 2,43 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=525,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,41 (шс, 1 H), 7,81 (шс, 2 H), 7,41-7,50 (м, 3 H), 7,38 (шд, J=6,62 Гц, 1 H), 6,78 (с, 1 H), 6,53 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 5,76-6,12 (м, 1 H), 4,66 (шс, 1 H), 3,33-3,47 (м, 2 H), 2,78-2,88 (м, 3 H), 2,56-2,78 (м, 7 H), 2,13-2,25 (м, 1 H), 2,09 (шс, 1 H), 1,75-1,96 (м, 4 H), 1,64 (к, J=6,39 Гц, 2 H).

Соединение 143: (S)-2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (120 мг, 270 мкмоль) и 4-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (50 мг, 324 мкмоль) в ТГФ (1,2 мл) и

H₂O (0,3 мл) добавляли NaHCO₃ (113 мг, 1,35 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=563,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,15 (с, 1 H), 8,03 (с, 1 H), 7,27 (шд, J=7,28 Гц, 1 H), 6,79-6,91 (м, 1 H), 6,73 (шс, 2 H), 6,43 (шд, J=7,28 Гц, 1 H), 6,38-6,47 (м, 1 H), 4,11 (шс, 2 H), 3,36 (шс, 2 H), 3,27 (шс, 2 H), 2,92-3,14 (м, 3 H), 2,92-3,14 (м, 1 H), 2,87 (шс, 1 H), 2,63-2,76 (м, 2 H), 2,54-2,76 (м, 1 H), 2,54-2,76 (м, 1 H), 2,37 (шд, J=5,73 Гц, 1 H), 2,06-2,23 (м, 1 H), 1,69-1,92 (м, 6 H), 1,63-1,88 (м, 1 H).

Соединение 144: (S)-2-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (120 мг, 270 мкмоль) и 5-бром-2-хлорпиридина (63 мг, 324 мкмоль) в ТГФ (1,2 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли NaHCO₃ (113 мг, 1,35 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=601,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,17 (с, 2 H), 7,30 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 6,89-6,97 (м, 2 H), 6,79-6,87 (м, 2 H), 6,47 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,32 (т, J=6,06 Гц, 1 H), 4,14 (т, J=5,18 Гц, 2 H), 3,32-3,42 (м, 2 H), 3,00-3,25 (м, 4 H), 2,82-2,98 (м, 1 H), 2,91 (шс, 1 H), 2,58-2,75 (м, 4 H), 2,16-2,29 (м, 1 H), 2,00-2,15 (м, 1 H), 1,63-1,96 (м, 1 H), 1,63-1,96 (м, 5 H).

Соединение 145: (S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 4-хлор-2-(трифторметил)пиридина (84 мг, 460 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=538,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, этанол-d₄) δ м.д. 8,02 (шд, J=5,29 Гц, 1 H), 7,37 (шд, J=7,28 Гц, 1 H), 6,74 (шд, J=5,73 Гц, 1 H), 6,48 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,66-4,76 (м, 1 H), 3,67 (шд, J=15,88 Гц, 1 H), 3,47 (шд, J=15,21 Гц, 1 H), 3,32-3,39 (м, 2 H), 2,93-3,05 (м, 4 H), 2,87 (с, 3 H), 2,67-2,83 (м, 6 H), 2,56-2,67 (м, 1 H), 2,03-2,27 (м, 2 H), 1,82-1,93 (м, 3 H), 1,50-1,82 (м, 2 H), 1,58 (шс, 1 H).

Соединение 146: (S)-2-((5-циклопропилпиридин-2-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 486 мкмоль) и 5-циклопропил-2-фторпиридина (81 мг, 583 мкмоль) в ТГФ (1,6 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли NaHCO₃

(204 мг, 2,43 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=489,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,02 (с, 2 H), 7,47 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 6,54 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 5,72-6,07 (м, 1 H), 4,44 (т, J=5,84 Гц, 1 H), 3,35-3,44 (м, 2 H), 2,63-2,85 (м, 9 H), 2,51-2,62 (м, 1 H), 1,98-2,18 (м, 2 H), 1,81-1,93 (м, 4 H), 1,69-1,79 (м, 1 H), 1,58 (к, J=6,62 Гц, 2 H), 0,86-0,97 (м, 2 H), 0,53-0,67 (м, 2 H).

Соединение 147: (S)-4-(((3-фтороксетан-3-ил)метил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (3-фтороксетан-3-ил)метанаминном, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=523,3$; [M+H]⁺ found 523,3.

Соединение 148: (S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 149: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси трифторацетата (S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 217 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2 мл) добавляли 2-хлорпиримидин-5-карбонитрил (33 мг, 239 мкмоль) и NaHCO₃ (55 мг, 651 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=450,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ м.д. 8,58 (шс, 1 H), 8,47 (шс, 1 H), 7,36 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,50 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,42 (т, J=6,05 Гц, 1 H), 3,35-3,45 (м, 2 H), 2,93-3,12 (м, 2 H), 2,80-2,92 (м, 2 H), 2,74 (т, J=6,24 Гц, 2 H), 2,64 (шдд, J=7,83, 5,75 Гц, 2 H), 2,21-2,32 (м, 1 H), 2,00-2,18 (м, 2 H), 1,84-1,93 (м, 2 H), 1,66-1,82 (м, 4 H), 0,56-0,70 (м, 4 H).

Соединение 150: 4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 151: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 152: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси 5-бром-2-фторпиримидина (42 мг, 239 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2 мл) добавляли трифторацетат (S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 217 мкмоль) и NaHCO₃ (55 мг, 651 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток

очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=503,1$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ м.д. 8,39 (с, 2 Н), 7,49 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 6,52 (шд, J=6,24 Гц, 1 Н), 4,52 (дд, J=8,93, 4,89 Гц, 1 Н), 3,23-3,53 (м, 6 Н), 2,58-2,90 (м, 5 Н), 2,40-2,54 (м, 1 Н), 2,23-2,39 (м, 1 Н), 1,57-1,96 (м, 6 Н), 0,84-1,05 (м, 4 Н).

Соединение 153: **2-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.**

Соединение 154: **(S)-2-(((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** Трифторацетат (S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 217 мкмоль) растворяли в DMA (2 мл) и к полученной смеси добавляли DIPEA (189 мкл, 1,09 ммоль) и 4-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин (43 мг, 239 мкмоль), и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 17 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=491,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ м.д. 8,34 (шс, 2 Н), 7,81 (с, 1 Н), 7,35 (шс, 1 Н), 6,90 (с, 1 Н), 6,56 (шс, 1 Н), 6,39 (шс, 1 Н), 4,53-4,68 (м, 1 Н), 3,14-3,57 (м, 6 Н), 2,20-2,85 (м, 7 Н), 1,47-1,94 (м, 6 Н), 0,79-1,02 (м, 4 Н).

Соединение 155: **(S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.**

Соединение 156: **(S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота:** К смеси трифторацетата (S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 217 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂O (2 мл) добавляли 5-циклопропил-2-фторпиримидин (33 мг, 239 мкмоль) и NaHCO₃ (55 мг, 651 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=465,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ м.д. 8,36 (шс, 2 Н), 7,50 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 6,54 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 4,63 (шт, J=6,66 Гц, 1 Н), 3,26-3,51 (м, 6 Н), 2,64-2,86 (м, 5 Н), 2,48 (шс, 1 Н), 2,33 (шс, 1 Н), 1,63-1,96 (м, 7 Н), 0,88-1,07 (м, 6 Н), 0,62-0,75 (м, 2 Н).

Соединение 157: **4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-2-иламино)бутановая кислота.**

Соединение 158: **(S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** Трифторацетат (S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 217 мкмоль) растворяли в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2 мл) и к полученной смеси добавляли 4-хлор-6-фенилпиримидин (46 мг, 239 мкмоль) и NaHCO₃ (55 мг, 651 мкмоль), и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=501,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₄): δ м.д. 8,70 (с, 1 H), 7,76 (шд, J=7,50 Гц, 2 H), 7,57-7,71 (м, 3 H), 7,48 (шд, J=7,28 Гц, 1 H), 7,12 (с, 1 H), 6,53 (шд, J=7,28 Гц, 1 H), 4,90 (шс, 1 H), 3,25-3,57 (м, 6 H), 2,26-2,87 (м, 7 H), 1,63-1,98 (м, 6 H), 0,99 (шс, 4 H).

Соединение 159: (S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (163, 324,41 мкмоль) в 3:1 смеси диоксан/Н₂О (3 мл) добавляли K₂CO₃ (90 мг, 649 мкмоль), фенилбороновую кислоту (99 мг, 811 мкмоль), затем Pd(dppf)Cl₂ (24 мг, 32 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=501,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ м.д. 8,85 (с, 1 H), 8,22 (с, 1 H), 7,55-7,71 (м, 6 H), 6,66 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 5,13 (шс, 1 H), 3,46-3,60 (м, 3 H), 3,33-3,45 (м, 3 H), 2,74-3,04 (м, 5 H), 2,66 (шс, 1 H), 2,48 (шс, 1 H), 1,70-2,06 (м, 6 H), 0,92-1,23 (м, 4 H).

Соединение 160: (S)-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 161: (S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 162: (S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору трифторацетата (2S)-2-амино-4-[циклопропил-[4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил]амино]бутановой кислоты (100 мг, 217 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (189 мкл, 1,09 ммоль), затем 4-хлор-2-(пиридин-3-ил)хиназолин (58 мг, 239 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=552,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ м.д. 9,58 (шс, 1 H), 8,84 (шд, J=7,70 Гц, 1 H), 8,62 (шс, 1 H), 8,00 (д, J=8,07 Гц, 1 H), 7,81-7,87 (м, 1 H), 7,73-7,80 (м, 1 H), 7,54 (шс, 1 H), 7,42-7,49 (м, 1 H), 7,21 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,36 (шд, J=7,21 Гц, 1 H), 4,93 (шс, 1 H), 3,12-3,29 (м, 3 H), 2,82-3,08 (м, 3 H), 2,46-2,66 (м, 5 H), 2,24-2,36 (м, 1 H), 2,06 (шс, 1 H), 1,75 (шдд, J=11,37, 5,50 Гц, 6 H), 0,43-0,87 (м, 4 H).

Соединение 163: (S)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота: К смеси трифторацетата (S)-2-амино-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 217 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂O (2 мл) добавляли 7-хлор-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин (40 мг, 239 мкмоль) и NaHCO₃ (55 мг, 651 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=479,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ м.д. 8,59 (с, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 7,59 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,67 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,07 (шдд, J=8,25, 5,20 Гц, 1 H), 4,09 (с, 3 H), 3,36-3,74 (м, 6 H), 2,48-3,05 (м, 7 H), 1,66-2,12 (м, 6 H), 0,94-1,31 (м, 4 H).

Соединение 164: 4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 165: 2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 166: 4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 167: 2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 168: 2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 169: 2-((6-(1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 170: 4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 171: 2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 172: (S)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота. К смеси (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 405 мкмоль) и 7-хлор-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидина (75 мг, 445 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и Н₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (170 мг, 2,02 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в

заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=503,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,38-8,68 (м, 2 H), 7,59 (д, $J=7,45$ Гц, 1 H), 6,24-6,72 (м, 2 H), 5,02-5,17 (м, 1 H), 4,08 (с, 3 H), 3,84 (шс, 2 H), 3,56-3,73 (м, 2 H), 3,49-3,53 (м, 2 H), 3,38-3,47 (м, 2 H), 2,78-2,87 (м, 4 H), 2,48-2,74 (м, 2 H), 1,75-2,01 (м, 6 H).

Соединение 173: 4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 174: 4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 175: 4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 176: 4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 177: 4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 178: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 540 мкмоль) и 3-хлорпиразин-2-карбонитрила (83 мг, 594 мкмоль) в *i*-PrOH (4 мл) добавляли DIPEA (470 мкл, 2,70 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 12 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=474,2$ (M+H)⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,22 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H), 7,84 (д, $J=2,21$ Гц, 1 H), 7,49 (д, $J=7,28$ Гц, 1 H), 6,55 (д, $J=7,28$ Гц, 1 H), 5,78-6,18 (м, 1 H), 4,62 (т, $J=5,07$ Гц, 1 H), 3,34-3,47 (м, 2 H), 2,54-2,92 (м, 1 H), 2,54-2,92 (м, 9 H), 2,10-2,27 (м, 2 H), 1,85-1,96 (м, 3 H), 1,79 (тд, $J=14,72$, 6,50 Гц, 1 H), 1,46-1,68 (м, 2 H).

Соединение 179: 4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота.

Соединение 180: 4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 181: (S)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 247 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (42 мг, 247 мкмоль) и NaHCO₃ (104 мг, 1,24 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с

получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=529,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,41 (д, J=7,70 Гц, 1 Н), 8,22 (д, J=19,93 Гц, 2 Н), 7,01 (д, J=7,21 Гц, 1 Н), 6,48 (шс, 1 Н), 6,20 (д, J=7,21 Гц, 1 Н), 4,71-4,83 (м, 1 Н), 3,90 (с, 3 Н), 3,18-3,27 (м, 2 Н), 2,96-3,07 (м, 1 Н), 2,55-2,67 (м, 5 Н), 2,13-2,44 (м, 7 Н), 1,81-2,07 (м, 2 Н), 1,74 (к, J=5,81 Гц, 2 Н), 1,51 (к, J=7,34 Гц, 2 Н), 1,28-1,42 (м, 2 Н). Примечание: (S)-2-амино-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановую кислоту получали аналогично соединению 140.

Соединение 182: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (400 мг, 706 мкмоль) и 2-хлорпиримидин-5-карбонитрила (99 мг, 706 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и Н₂О (1 мл) добавляли NaHCO₃ (59 мг, 706 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 50 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=500,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,65-8,78 (м, 2 Н), 8,52 (шд, J=7,46 Гц, 1 Н), 7,04 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 6,48 (шс, 1 Н), 6,23 (д, J=7,21 Гц, 1 Н), 4,39-4,48 (м, 1 Н), 3,24 (шс, 2 Н), 3,01 (шд, J=7,09 Гц, 1 Н), 2,54-2,69 (м, 5 Н), 2,14-2,44 (м, 7 Н), 1,90-2,00 (м, 1 Н), 1,83 (шд, J=7,34 Гц, 1 Н), 1,75 (к, J=5,84 Гц, 2 Н), 1,51 (к, J=7,37 Гц, 2 Н), 1,34 (шд, J=4,40 Гц, 2 Н).

Соединение 183: (S)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 247 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и Н₂О (1 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (50 мг, 272 мкмоль) и NaHCO₃ (104 мг, 1,24 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=543,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,53 (шс, 2 Н), 7,48 (д, J=7,21 Гц, 1 Н), 6,55 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 4,52 (дд, J=6,60, 5,26 Гц, 1 Н), 3,38-3,53 (м, 2 Н), 3,07-3,21 (м, 1 Н), 2,41-2,80 (м, 12 Н), 2,00-2,23 (м, 2 Н), 1,87-1,98 (м, 2 Н), 1,70-1,85 (м, 2 Н), 1,58 (к, J=7,00 Гц, 2 Н).

Соединение 184: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 185: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 247 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и Н₂О (1 мл) добавляли 5-бром-2-хлорпиримидин (53 мг, 272

мкмольи and NaHCO_3 (104 мг, 1,24 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=553,1$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,39 (с, 2 H), 7,71 (д, J=7,70 Гц, 1 H), 7,02 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,42 (шс, 1 H), 6,22 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,27-4,37 (м, 1 H), 3,23 (шт, J=5,32 Гц, 2 H), 3,01 (шд, J=6,72 Гц, 1 H), 2,53-2,70 (м, 5 H), 2,14-2,47 (м, 7 H), 1,67-1,98 (м, 4 H), 1,51 (к, J=7,46 Гц, 2 H), 1,26-1,41 (м, 2 H).

Соединение 186: (S)-2-(((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 353 мкмоль) в DMA (3 мл) добавляли 4-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин (70 мг, 388 мкмоль) и DIPEA (308 мкл, 1,77 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=541,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ м.д. 8,51 (д, J=2,32 Гц, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 7,76 (д, J=1,22 Гц, 1 H), 7,43 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,99 (шс, 1 H), 6,49-6,57 (м, 2 H), 4,64 (шс, 1 H), 3,43 (шс, 2 H), 3,06-3,20 (м, 1 H), 2,57-2,82 (м, 10 H), 2,47 (шс, 2 H), 1,98-2,25 (м, 2 H), 1,72-1,94 (м, 4 H), 1,50-1,64 (м, 2 H).

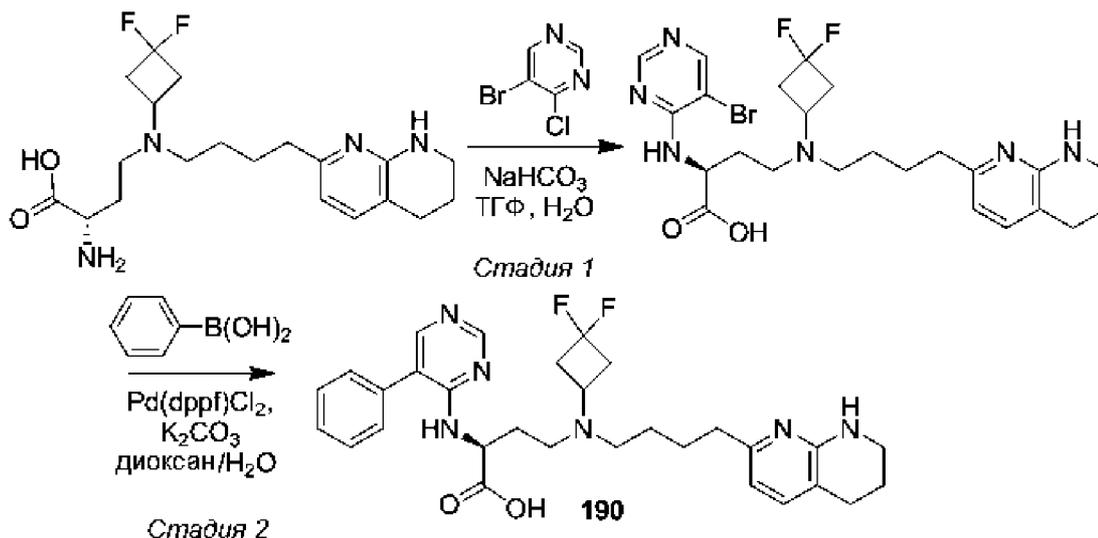
Соединение 187: (S)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 247 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин (50 мг, 272 мкмоль) и NaHCO_3 (104 мг, 1,24 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=543,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ м.д. 8,11 (шд, J=6,24 Гц, 1 H), 7,49 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,74 (шд, J=5,50 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,70 (шс, 1 H), 3,46 (шс, 2 H), 3,06-3,19 (м, 1 H), 2,55-2,84 (м, 10 H), 2,41 (шс, 2 H), 2,18 (шс, 1 H), 1,65-2,05 (м, 5 H), 1,47-1,62 (м, 2 H).

Соединение 188: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 247 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 1-циклопропил-4-фторбензол (38 мг, 272 мкмоль) и NaHCO_3 (104 мг, 1,24 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 6 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в

заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=515,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,09 (с, 2 H), 7,45 (д, J=7,46 Гц, 1 H), 6,54 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,42 (т, J=5,75 Гц, 1 H), 3,42-3,47 (м, 2 H), 3,09-3,19 (м, 1 H), 2,45-2,82 (м, 12 H), 2,00-2,17 (м, 2 H), 1,86-1,96 (м, 2 H), 1,69-1,85 (м, 3 H), 1,52-1,62 (м, 2 H), 0,88-1,00 (м, 2 H), 0,57-0,67 (м, 2 H).

Соединение 189: (S)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Схема 20, соединение 190:

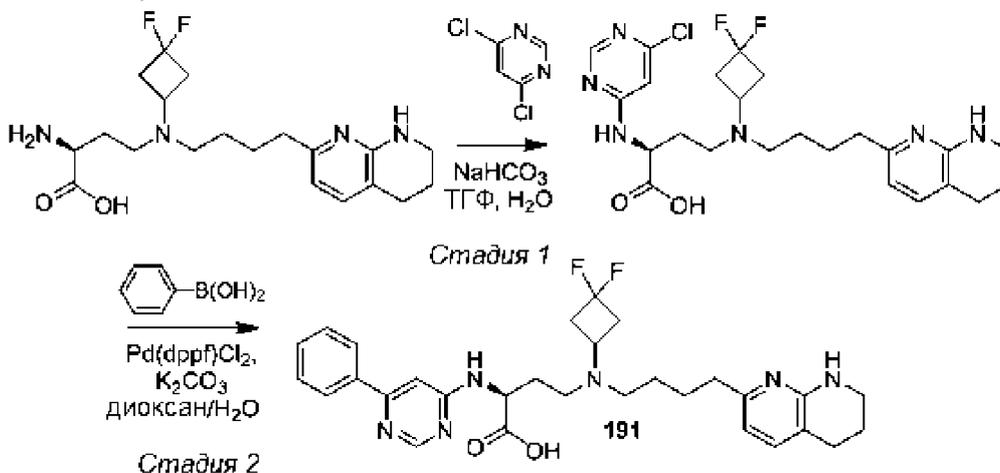


Стадия 1: (S)-2-((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 247 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 5-бром-4-хлорпиридин (53 мг, 272 мкмоль) и NaHCO₃ (104 мг, 1,24 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=553,0$ (M+H)⁺.

Стадия 2: (S)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиридин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (136 мг, 246 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (45 мг, 369 мкмоль), K₂CO₃ (68 мг, 491 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (18 мг, 25 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=551,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,46 (с, 1 H), 7,96 (с, 1 H), 7,43-7,56 (м, 6 H), 6,53 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,64 (шт, J=4,95 Гц, 1 H), 3,39-3,48 (м, 2 H), 3,02-3,13 (м, 1 H), 2,47-2,81 (м,

10 H), 2,06-2,43 (м, 4 H), 1,92 (к, J=5,90 Гц, 2 H), 1,64 (тк, J=14,24, 6,89 Гц, 2 H), 1,45 (к, J=7,12 Гц, 2 H).

Схема 21, соединение 191:



Стадия 1: **(S)-2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 247 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4,6-дихлорпиримидин (41 мг, 272 мкмоль) и NaHCO₃ (104 мг, 1,24 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=509,0 (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (125 мг, 246 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли фенолбороновую кислоту (45 мг, 368 мкмоль), K₂CO₃ (68 мг, 491 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (18 мг, 25 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=551,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,44 (д, J=0,73 Гц, 1 H), 7,88 (шс, 2 H), 7,42-7,52 (м, 4 H), 6,97 (шс, 1 H), 6,52 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,45-4,72 (м, 1 H), 3,36-3,51 (м, 2 H), 3,15 (шдд, J=3,30, 1,71 Гц, 1 H), 2,58-2,84 (м, 10 H), 2,34-2,53 (м, 2 H), 2,00-2,28 (м, 2 H), 1,72-1,94 (м, 4 H), 1,48-1,62 (м, 2 H).

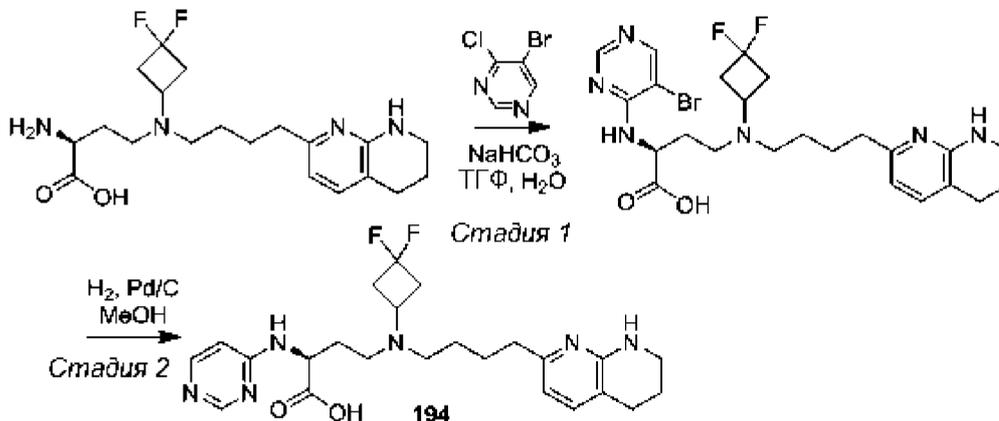
Соединение 192: (S)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 353 мкмоль) в DMA (3 мл)

добавляли 4-хлор-2-фенилпиримидин (82 мг, 388 мкмоль) и DIPEA (308 мкл, 1,77 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=551,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,09-8,28 (м, 3 H), 7,36-7,47 (м, 4 H), 6,49 (шд, J=7,21 Гц, 2 H), 4,78 (шс, 1 H), 3,29 (шд, J=5,26 Гц, 2 H), 3,10-3,19 (м, 1 H), 2,57-2,84 (м, 10 H), 2,46 (шс, 2 H), 2,23 (шс, 1 H), 2,05 (шд, J=4,89 Гц, 1 H), 1,71-1,90 (м, 4 H), 1,51-1,66 (м, 2 H).

Соединение 193: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:

К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 353 мкмоль) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли 3-хлорпиразин-2-карбонитрил (54 мг, 388 мкмоль) и DIPEA (308 мкл, 1,77 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=500,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,26 (д, J=2,32 Гц, 1 H), 7,88 (д, J=2,45 Гц, 1 H), 7,48 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,58 (т, J=5,26 Гц, 1 H), 3,38-3,49 (м, 2 H), 3,08-3,20 (м, 1 H), 2,55-2,84 (м, 12 H), 2,08-2,27 (м, 2 H), 1,74-1,97 (м, 4 H), 1,59 (к, J=7,31 Гц, 2 H).

Схема 22, соединение 194:



Стадия 1: (S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (300 мг, 530 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 5-бром-4-хлорпириимидин (113 мг, 583 мкмоль) и NaHCO₃ (222 мг, 2,65 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=552,9$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пириимидин-4-иламино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторциклобутил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (293 мг, 529 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% мас. Pd/C (200 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 3 часов, и затем фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=475,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,39 (с, 1 H), 8,05 (шд, J=5,50 Гц, 1 H), 7,61 (шс, 1 H), 7,04 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,55 (шд, J=13,57 Гц, 2 H), 6,24 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,48 (шс, 1 H), 3,21-3,29 (м, 2 H), 3,01 (шд, J=6,11 Гц, 1 H), 2,60 (штг, J=6,05 Гц, 4 H), 2,17-2,48 (м, 8 H), 1,93 (шдд, J=13,27, 4,95 Гц, 1 H), 1,68-1,83 (м, 3 H), 1,52 (к, J=7,37 Гц, 2 H), 1,28-1,42 (м, 2 H).

Соединение 195: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпириимидин-2-ил)амино)бутановая кислота: К раствору трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (100 мг, 230 мкмоль) и 2-хлор-5-метилпириимидина (25 мг, 192 мкмоль) в t-AmOH (2 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (192 мкл, 384 мкмоль) и tBuXPhos-Pd-G3 (15 мг, 19 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 14 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали in vacuo с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-4-(((S)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпириимидин-2-ил)амино)бутаноата, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 80 мг, 152 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл), к нему добавляли ТФК (165 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=471,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,57 (шс, 2 H), 7,60 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,67 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,81-4,86 (м, 1 H), 3,86 (шс, 1 H), 3,41-3,59 (м, 4 H), 3,39 (с, 3 H), 3,33-3,38 (м, 1 H), 3,12-3,30 (м, 3 H), 2,76-2,86 (м, 4 H), 2,54 (шс, 1 H), 2,39 (шд, J=8,82 Гц, 1 H), 2,30 (с, 3 H), 1,76-1,99 (м, 6 H), 1,22 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

Соединение 196: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-3-иламино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (100 мг, 230,09 мкмоль) и 3-бромпиридина (30 мг, 192 мкмоль) в t-AmOH (2 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (192 мкл, 384 мкмоль) и tBuXPhos-Pd-G3 (15 мг, 19 мкмоль), и tBuXPhos-Pd-G3 (15 мг, 19 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 14 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали in vacuo с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-3-иламино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+):

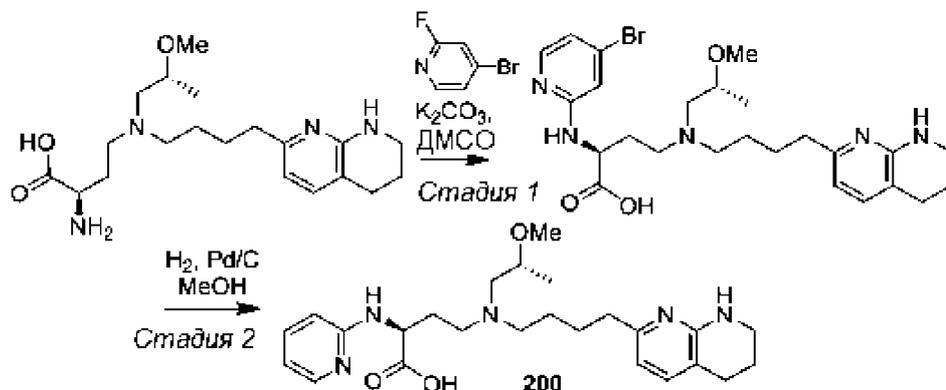
$m/z=512,3$ ($M+H$)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 80 мг, 156 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (200 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=456,4$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,93 (дд, $J=11,03$, 2,65 Гц, 1 H), 7,79 (д, $J=4,63$ Гц, 1 H), 7,13-7,24 (м, 2 H), 7,03 (тд, $J=8,99$, 1,43 Гц, 1 H), 6,42 (дд, $J=7,39$, 1,87 Гц, 1 H), 3,90 (т, $J=5,84$ Гц, 1 H), 3,66-3,76 (м, 1 H), 3,36 (шдд, $J=11,03$, 5,95 Гц, 3 H), 3,27-3,31 (м, 3 H), 3,08-3,25 (м, 2 H), 2,94-3,06 (м, 3 H), 2,69 (к, $J=6,10$ Гц, 2 H), 2,60 (шс, 2 H), 2,05-2,23 (м, 2 H), 1,81-1,90 (м, 2 H), 1,67-1,79 (м, 4 H), 1,16 (дд, $J=9,92$, 5,95 Гц, 3 H).

Соединение 197: 4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 198: 2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 199: 4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Схема 23, соединение 200:



Стадия 1: (S)-2-((4-бромпиридин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (300 мг, 723 мкмоль) и 4-бром-2-фторпиридина (140 мг, 795 мкмоль) в ДМСО (4 мл) добавляли K₂CO₃ (500 мг, 3,61 ммоль) и перемешивали полученную смесь at 130 °C в течение 3 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=534,3$ ($M+H$)⁺.

Стадия 2: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-2-иламино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-((4-бромпиридин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-

нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 374 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли 10% мас. Pd/C (39 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 12 часов. Смесь отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=456,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,92 (д, J=5,07 Гц, 1 H), 7,43-7,49 (м, 1 H), 7,15 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,58-6,67 (м, 2 H), 6,37 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,19 (т, J=6,28 Гц, 1 H), 3,79 (ддд, J=9,65, 6,23, 3,09 Гц, 1 H), 3,35-3,40 (м, 2 H), 3,34 (с, 3 H), 3,28 (шд, J=5,29 Гц, 1 H), 3,08-3,23 (м, 3 H), 2,97-3,06 (м, 2 H), 2,70 (т, J=6,17 Гц, 2 H), 2,55 (шт, J=6,84 Гц, 2 H), 2,28-2,39 (м, 1 H), 1,93-2,04 (м, 1 H), 1,87 (к, J=5,95 Гц, 2 H), 1,63-1,74 (м, 4 H), 1,21 (д, J=6,17 Гц, 3 H).

Соединение 201: 2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 202: 2-((5-бромпириимидин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 203: 2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 204: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (101 мг, 232 мкмоль) и 4-хлор-2-метоксипиримидина (28 мг, 194 мкмоль) в t-AmOH (2 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (194 мкл, 388 мкл) и tBuXPhos-Pd-G3 (15 мг, 19 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, ((S)-трет-бутил-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=543,4$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 100 мг, 184 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл), добавляли ТФК (333 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=487,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,81 (шс, 1 H), 7,47-7,62 (м, 1 H), 7,01 (шд, J=7,21 Гц, 1 H), 6,35 (шд, J=13,57 Гц, 1 H), 6,18-6,28 (м, 2 H), 4,31 (шс, 1 H), 3,73 (с, 3 H), 3,23 (шс, 2 H), 3,19 (с, 4 H), 2,67 (шс, 1 H), 2,59 (шт, J=6,11 Гц, 4 H), 2,31-2,43 (м, 5 H), 1,86-1,97 (м, 1 H), 1,71-1,78 (м, 3 H), 1,54 (шдд, J=14,73, 7,40 Гц, 2 H), 1,41 (шд, J=7,21 Гц, 2 H), 1,03 (т, J=5,50 Гц, 3 H).

Соединение 205: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота:

К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (203 мг, 467 мкмоль), 2-хлор-6-метилпиразина (50 мг, 389 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М NaO-tBu (389 мкл, 778 мкмоль), затем tBuXPhos-Pd-G3 (31 мг, 39 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилпиразин-2-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=527,3$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 260 мг, 494 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (1,5 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=471,1$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,11 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 7,85 (с, 1 H), 7,60 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,67 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,80-4,87 (м, 1 H), 3,85 (шд, J=2,87 Гц, 1 H), 3,41-3,56 (м, 4 H), 3,39 (дд, J=2,65, 1,76 Гц, 3 H), 3,32-3,38 (м, 1 H), 3,13-3,30 (м, 3 H), 2,77-2,85 (м, 4 H), 2,54-2,58 (м, 3 H), 2,44-2,54 (м, 1 H), 2,29-2,42 (м, 1 H), 1,95 (к, J=5,84 Гц, 2 H), 1,81 (шд, J=4,63 Гц, 4 H), 1,23 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

Соединение 206: 2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 207: 4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота.

Соединение 208: 2-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 209: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (149 мг, 344 мкмоль) и 4-хлор-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (48 мг, 286,40 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (286 мкл, 572 мкмоль) и tBuXPhos-Pd-G3 (23 мг, 29 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=566,5$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 80 мг, 141 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (1 мл) и ТФК (400 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали хиральной СЖХ с получением первой фракции, содержащей указанное в заголовке соединение. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=510,3$ (M+H)⁺. ¹H

ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,18 (с, 1 Н), 7,19 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 7,08 (д, J=3,53 Гц, 1 Н), 6,59 (д, J=3,53 Гц, 1 Н), 6,40 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 4,61 (т, J=6,17 Гц, 1 Н), 3,76 (с, 4 Н), 3,34-3,40 (м, 3 Н), 3,33 (с, 3 Н), 3,22-3,29 (м, 1 Н), 2,99-3,19 (м, 4 Н), 2,69 (т, J=6,17 Гц, 2 Н), 2,58 (шс, 2 Н), 2,32-2,43 (м, 1 Н), 2,11-2,21 (м, 1 Н), 1,86 (дт, J=11,52, 6,04 Гц, 2 Н), 1,74 (шс, 4 Н), 1,16 (д, J=5,95 Гц, 3 Н).

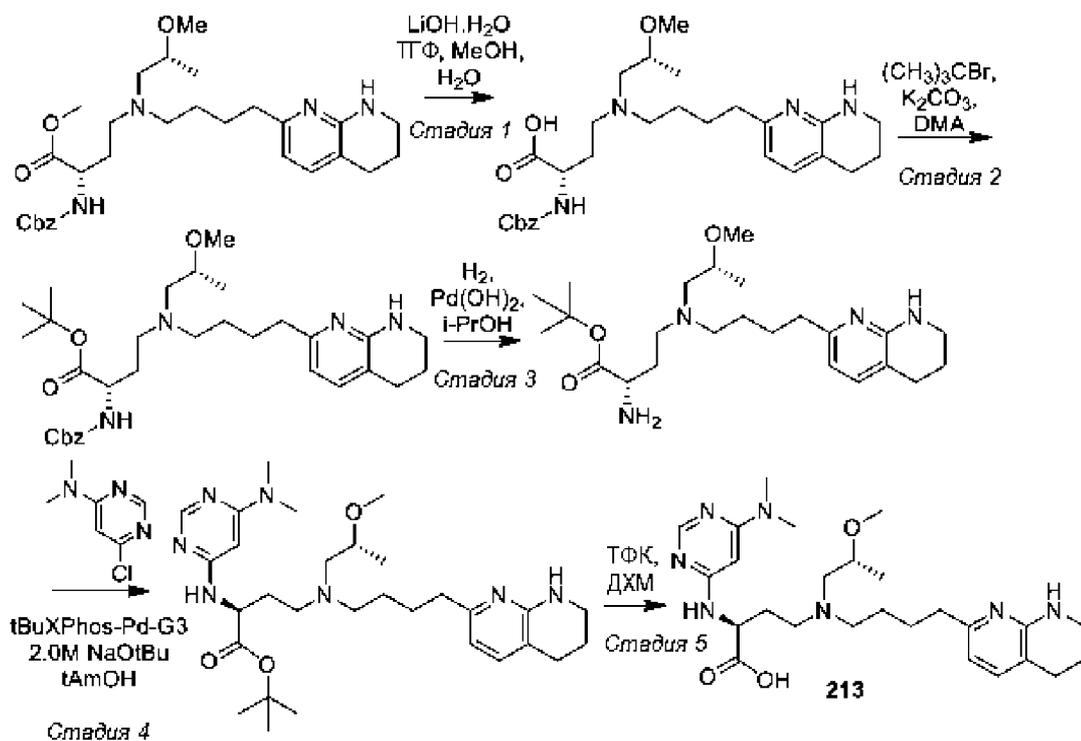
Соединение 210: (R)-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (153 мг, 352 мкмоль) и 4-трет-бутил-6-хлорпиримидина (50 мг, 293 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (293 мкл, 586 ммоль), затем tBuXPhos-Pd-G3 (23 мг, 29 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали in vacuo с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): m/z=569,6 (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 75 мг, 132 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (1 мл) и ТФК (400 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хиральной СЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=513,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,35 (с, 1 Н), 7,20 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 6,60 (с, 1 Н), 6,41 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 4,42 (шс, 1 Н), 3,70 (шс, 1 Н), 3,35-3,40 (м, 2 Н), 3,33 (с, 3 Н), 3,25 (шс, 1 Н), 3,11-3,20 (м, 1 Н), 2,92-3,10 (м, 4 Н), 2,70 (т, J=6,17 Гц, 2 Н), 2,59 (шт, J=6,95 Гц, 2 Н), 2,24 (дк, J=14,22, 7,09 Гц, 1 Н), 2,06 (шдд, J=14,22, 5,62 Гц, 1 Н), 1,83-1,91 (м, 2 Н), 1,73 (шс, 4 Н), 1,26 (с, 9 Н), 1,16 (д, J=6,17 Гц, 3 Н).

Соединение 211: 2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 212: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Схема 24, соединение 213:



Стадия 1: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**. К смеси метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (1 г, 1,90 ммоль) в 1:1:1 смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{ТГФ}/\text{MeOH}$ (9 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (159 мг, 3,80 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем доводили до $\text{pH}=6$, добавляя AcOH , и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=513,5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2: **(S)-трет-бутил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**: К раствору ацетата (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (300 мг, 524 мкмоль) в DMA (4 мл) добавляли хлорид бензилтриэтиламмония (119 мг, 524 мкмоль), K_2CO_3 (1,88 г, 13,62 ммоль), 2-бром-2-метилпропан (2,92 мл, 25,14 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 55 °C в течение 18 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли H_2O и затем экстрагировали EtOAc . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=569,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3: **трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**: К раствору трет-бутил-(S)-

2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (107 мг, 188 мкмоль) в *i*-PrOH (2 мл) добавляли 20% мас. Pd(OH)₂/C (26 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=435,5$ (M+H)⁺.

Стадия 4: (S)-трет-бутил-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (152 мг, 349 мкмоль) и 6-хлор-N, N-диметилпиримидин-4-амин (46 мг, 291 мкмоль) в *t*-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М *t*-BuONa в ТГФ (291 мкл, 582 мкмоль), затем *t*BuXPhos-Pd-G3 (23 мг, 29 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=556,6$ (M+H)⁺.

Стадия 5: (S)-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: (S)-трет-бутил-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат (80 мг, 144 мкмоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и ТФК (200 мкл) и перемешивали полученную смесь в течение 6 часов при комнатной температуре, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали хиральной СЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=500,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,00 (с, 1 H), 7,21 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,42 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 5,58 (с, 1 H), 4,22 (шт, J=5,18 Гц, 1 H), 3,74 (ддд, J=9,37, 6,17, 3,42 Гц, 1 H), 3,36-3,40 (м, 2 H), 3,35 (с, 3 H), 3,16-3,29 (м, 2 H), 3,04-3,14 (м, 3 H), 3,02 (с, 6 H), 2,96-3,01 (м, 1 H), 2,70 (т, J=6,17 Гц, 2 H), 2,60 (шт, J=6,73 Гц, 2 H), 2,19-2,30 (м, 1 H), 2,03 (шдд, J=14,66, 5,84 Гц, 1 H), 1,87 (к, J=5,95 Гц, 2 H), 1,73 (шс, 4 H), 1,17 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

Соединение 214: 2-((6-(1H-пирозол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 215: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (203 мг, 467 мкмоль), 2-хлорхиноксалина (64 мг, 389 мкмоль) в *t*-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М *t*-BuONa в ТГФ (389 мкл, 778 мкмоль), затем *t*BuXPhos-Pd-G3 (31 мг, 39 мкмоль), полученную смесь перемешивали в течение 15 часов при 100 °С, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, (S)-изопропил-4-(((R)-2-

метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=563,3$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 300 мг, 533 мколь промежуточного бутаноатного соединения в ДХМ (2 мл) и ТФК (1,60 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=507,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,33 (д, J=9,70 Гц, 1 H), 7,78 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,59-7,64 (м, 1 H), 7,52-7,59 (м, 1 H), 7,33-7,40 (м, 1 H), 7,15 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 6,36 (т, J=6,84 Гц, 1 H), 4,56 (т, J=5,73 Гц, 1 H), 3,69-3,84 (м, 1 H), 3,35-3,45 (м, 1 H), 3,32-3,35 (м, 3 H), 3,02-3,30 (м, 5 H), 2,93-3,02 (м, 2 H), 2,65 (к, J=6,25 Гц, 2 H), 2,55 (шд, J=5,29 Гц, 2 H), 2,27-2,44 (м, 1 H), 2,18 (тд, J=9,76, 5,18 Гц, 1 H), 1,76-1,87 (м, 2 H), 1,71 (шд, J=5,73 Гц, 4 H), 1,16 (дд, J=15,10, 6,06 Гц, 3 H).

Соединение 216: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метоксипиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 217: 4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 218: 4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 219: 4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 220: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (203 мг, 467 мкмоль), 4-хлор-6-метил-2-(4-пиридил)пиримидина (80 мг, 389 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М NaO-tBu (389 мкл, 778 мкмоль), затем [2-(2-аминофенил)фенил]метилсульфониллоксипалладий, ди-трет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (31 мг, 39 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=604,3$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 270 мг, 447 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (1,4) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и концентрировали *in*

vasuo. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=548,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,61 (шс, 2 H), 8,27 (д, J=5,73 Гц, 2 H), 7,52 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,59 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,55 (с, 1 H), 4,64 (шс, 1 H), 3,88 (шс, 1 H), 3,71 (шт, J=10,03 Гц, 1 H), 3,60 (шс, 1 H), 3,37-3,51 (м, 4 H), 3,35 (с, 3 H), 3,14-3,28 (м, 2 H), 2,72-2,83 (м, 4 H), 2,61 (шс, 1 H), 2,41 (с, 3 H), 2,21 (шд, J=11,69 Гц, 1 H), 1,75-2,07 (м, 6 H), 1,24 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

Соединение 221: **4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.**

Соединение 222: **(S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)амино)бутановая кислота:** К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (199 мг, 457 мкмоль) и 2-хлор-6-(4-пиридил)пиразина (73 мг, 381 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (381 мкл, 762 мкмоль) и затем tBuXPhos-Pd-G3 (30 мг, 38 мкмоль), и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали in vacuo с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=590,5$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворили 270 мг, 458 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (1,4 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=534,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,96 (д, J=5,87 Гц, 2 H), 8,70-8,82 (м, 3 H), 8,33-8,37 (м, 1 H), 7,60 (д, J=6,72 Гц, 1 H), 6,66 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,80-4,86 (м, 1 H), 3,85 (шд, J=2,45 Гц, 1 H), 3,44-3,58 (м, 4 H), 3,32-3,44 (м, 5 H), 3,27 (шд, J=7,46 Гц, 1 H), 3,14-3,24 (м, 1 H), 2,75-2,86 (м, 4 H), 2,47-2,62 (м, 1 H), 2,31-2,46 (м, 1 H), 1,95 (дт, J=11,68, 6,02 Гц, 2 H), 1,74-1,90 (м, 4 H), 1,21 (д, J=5,99 Гц, 3 H).

Соединение 223: **(S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.**

Соединение 224: **(S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота:** К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (200 мг, 460 мкмоль) и 2-хлор-6-фенилпиразина (73 мг, 383 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М NaO-tBu (382 мкл, 764 мкмоль), затем tBuXPhos-Pd-G3 (30 мг, 38 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали in vacuo с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-

фенилпирозин-2-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=589,5$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 280 мг, 476 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (1,1 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=533,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,21 (с, 1 H), 7,97-8,04 (м, 2 H), 7,90 (с, 1 H), 7,38-7,47 (м, 3 H), 7,23 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,43 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,54 (дд, J=7,17, 4,74 Гц, 1 H), 3,69-3,79 (м, 1 H), 3,32-3,48 (м, 2 H), 3,30 (с, 3 H), 3,23-3,29 (м, 2 H), 2,98-3,15 (м, 4 H), 2,56-2,70 (м, 4 H), 2,30-2,42 (м, 1 H), 2,13-2,25 (м, 1 H), 1,70-1,86 (м, 6 H), 1,13 (д, J=6,17 Гц, 3 H).

Соединение 225: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 226: (S)-2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 227: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бутановая кислота.

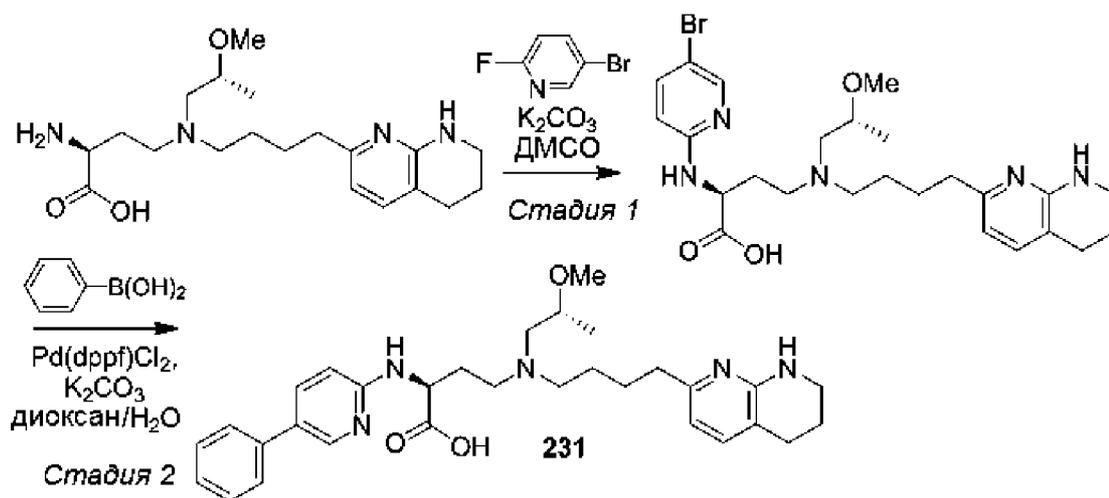
Соединение 228: (S)-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (150 мг, 345 мкмоль) и 2-хлорбензо[d]тиазола (49 мг, 288 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (288 мкл, 576 мкмоль), затем tBuXPhos-Pd-G3 (23 мг, 29 мкмоль) и перемешивали полученную смесь 100 °С в течение 14 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=568,5$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 100 мг, 176 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (200 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=512,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,86 (д, J=7,95 Гц, 1 H), 7,62-7,66 (м, 1 H), 7,59 (шд, J=7,34 Гц, 1 H), 7,52-7,57 (м, 1 H), 7,39-7,45 (м, 1 H), 6,66 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,86-4,88 (м, 1 H), 3,83-3,94 (м, 1 H), 3,60 (шд, J=17,12 Гц, 1 H), 3,49-3,52 (м, 2 H), 3,48 (шс, 1 H), 3,40 (с, 3 H), 3,35 (шс, 2 H), 3,23 (шд, J=6,97 Гц, 2 H), 2,77-2,85 (м, 4 H), 2,55-2,67 (м, 1 H), 2,48 (шс, 1 H), 1,76-1,98 (м, 6 H), 1,23 (д, J=5,87 Гц, 3 H).

Соединение 229: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-

ил)амино)бутановая кислота. К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 264 мкмоль) и 7-хлор-2-метил-2Н-пирозоло[4,3-d]пиримидина (49 мг, 291 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли NaHCO_3 (111 мг, 1,32 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=511,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,60 (шд, J=11,49 Гц, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 7,54 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,66 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 5,03-5,13 (м, 1 H), 4,08 (с, 3 H), 3,81-3,95 (м, 1 H), 3,57 (шс, 1 H), 3,49-3,53 (м, 2 H), 3,41-3,49 (м, 1 H), 3,39 (с, 3 H), 3,32-3,38 (м, 2 H), 3,15-3,30 (м, 2 H), 2,73-2,87 (м, 4 H), 2,47-2,72 (м, 2 H), 1,76-1,99 (м, 6 H), 1,23 (д, J=5,75 Гц, 3 H).

Соединение 230: (S)-2-((9H-пурин-6-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (199 мг, 458 мкмоль) и 6-хлор-9H-пурина (59 мг, 382 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (382 мкл, 764 мкмоль), затем tBuXPhos-Pd-G3 (30 мг, 38 мкмоль) и перемешивали полученную смесь в течение 15 часов при 100 °С, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-2-((9H-пурин-6-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=553,5$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 270 мг, 489 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (512 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=497,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,26 (д, J=2,08 Гц, 1 H), 8,09 (д, J=3,06 Гц, 1 H), 7,14-7,21 (м, 1 H), 6,39 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,63 (шс, 1 H), 3,67-3,87 (м, 1 H), 3,35-3,39 (м, 2 H), 3,33 (с, 3 H), 3,18-3,29 (м, 2 H), 2,99-3,18 (м, 4 H), 2,69 (к, J=5,62 Гц, 2 H), 2,57 (шс, 2 H), 2,28-2,49 (м, 1 H), 2,14-2,26 (м, 1 H), 1,80-1,91 (м, 2 H), 1,73 (шс, 4 H), 1,18 (дд, J=15,47, 6,05 Гц, 3 H).

Схема 25, соединение 231:



Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К смеси гидрохлорида **(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты** (300 мг, 723 мкмоль) и 5-бром-2-фторпиридина (140 мг, 795 мкмоль) в ДМСО (4 мл) добавляли K_2CO_3 (500 мг, 3,61 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 130 °С в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=534,3$ ($M+H$)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота**. К смеси **(S)-2-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты** (100 мг, 187 мкмоль) и фенилбороновой кислоты (46 мг, 374 мкмоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,25 мл) добавляли K_2CO_3 (129 мг, 936 мкмоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (15 мг, 19 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=532,3$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,37 (дд, $J=9,37, 2,09$ Гц, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 7,65 (д, $J=7,28$ Гц, 2 H), 7,59 (д, $J=7,28$ Гц, 1 H), 7,48-7,54 (м, 2 H), 7,42-7,47 (м, 1 H), 7,40 (шд, $J=9,26$ Гц, 1 H), 6,67 (д, $J=7,28$ Гц, 1 H), 4,80-4,85 (м, 1 H), 3,89 (шс, 1 H), 3,58 (шс, 1 H), 3,43-3,54 (м, 3 H), 3,41 (с, 3 H), 3,35 (шс, 2 H), 3,17-3,30 (м, 2 H), 2,82 (шд, $J=5,73$ Гц, 4 H), 2,53-2,66 (м, 1 H), 2,37-2,50 (м, 1 H), 1,78-1,98 (м, 6 H), 1,24 (д, $J=6,17$ Гц, 3 H).

Соединение 232: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 233: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-

тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (104 мг, 240 мкмоль) и 3-бром-1-метил-1Н-индазола (42 мг, 200 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (200 мкл, 400 мкмоль), затем tBuXPhos-Pd-G3 (16 мг, 20 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=509,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,73 (д, J=8,07 Гц, 1 Н), 7,24-7,34 (м, 2 Н), 6,99 (д, J=7,21 Гц, 1 Н), 6,91 (тд, J=7,21, 1,10 Гц, 1 Н), 6,30 (шд, J=11,62 Гц, 1 Н), 6,20 (дд, J=7,27, 5,32 Гц, 1 Н), 4,13 (к, J=6,28 Гц, 1 Н), 3,71 (с, 3 Н), 3,43 (шд, J=6,11 Гц, 1 Н), 3,20-3,23 (м, 2 Н), 3,17 (д, J=9,78 Гц, 3 Н), 2,73-2,87 (м, 1 Н), 2,53-2,73 (м, 5 Н), 2,31-2,46 (м, 4 Н), 1,83-2,02 (м, 2 Н), 1,68-1,78 (м, 2 Н), 1,36-1,62 (м, 4 Н), 1,03 (т, J=6,60 Гц, 3 Н).

Соединение 234: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1Н-индол-3-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 235: 2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 236: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 223 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и Н₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (94 мг, 1,11 ммоль), затем 2-хлорпиримидин-5-карбонитрил (37 мг, 267 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры, и доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=516,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,63 (с, 2 Н), 7,59 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 6,66 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 4,75-4,82 (м, 1 Н), 3,66-3,84 (м, 4 Н), 3,32-3,55 (м, 6 Н), 3,13 (с, 3 Н), 2,75-2,85 (м, 4 Н), 2,30-2,55 (м, 2 Н), 1,96 (к, J=5,84 Гц, 2 Н), 1,83 (шс, 4 Н).

Соединение 237: 4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 238: 2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 239: 2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 240: 2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 241: 4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 242: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 243: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 223 мкмоль) в *i*-PrOH (2 мл) добавляли DIPEA (194 мкл, 1,11 ммоль), затем 3-хлорпиразин-2-карбонитрил (35 мг, 251 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры, и доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=516,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ м.д. 8,30 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 8,00 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 6,65 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 4,81-4,85 (м, 1 H), 3,65-3,83 (м, 4 H), 3,32-3,54 (м, 6 H), 3,12 (с, 3 H), 2,76-2,86 (м, 4 H), 2,51-2,61 (м, 1 H), 2,34-2,44 (м, 1 H), 1,92-2,00 (м, 2 H), 1,82 (шд, J=6,17 Гц, 4 H).

Соединение 244: 4-((2-(метилсульфонил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиримидин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 245: 4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 246: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (130 мг, 321 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 2-хлорпиримидин-5-карбонитрил (49 мг, 353 мкмоль) и NaHCO₃ (135 мг, 1.61 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 50 °С в течение 1 часа, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=488,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 8,59 (с, 2 H), 7,47 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,50 (д, J=7,46 Гц, 1 H), 5,86-6,21 (м, 1 H), 4,58 (дд, J=5,38, 8,07 Гц, 1 H), 3,13-3,46 (м, 8 H), 2,56-2,80 (м, 4 H), 2,18-2,44 (м, 4 H), 1,78-1,88 (м, 2 H), 1,57-1,75 (м, 4 H).

Соединение 247: 4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 248: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (130 мг, 321 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (55 мг, 353 мкмоль) и NaHCO₃ (135 мг, 1,61 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=503,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,21 (с, 1 H), 8,14 (с, 1 H), 7,37 (шд, J=7,09 Гц, 1 H), 6,50 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,78-6,17 (м, 1 H), 4,86 (шс, 1 H), 3,42 (шс, 2 H), 2,63-3,09 (м, 10 H), 2,26-2,42 (м, 1 H), 1,97-2,20 (м, 3 H), 1,57-1,96 (м, 6 H).

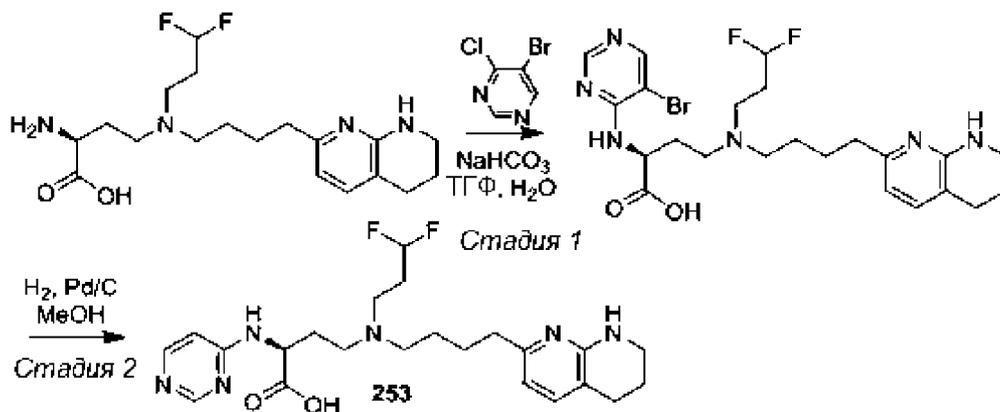
Соединение 249: 2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 250: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (130 мг, 321 мкмоль) в DMA (3 мл) добавляли 4-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин (64 мг, 353 мкмоль) и DIPEA (280 мкл, 1,61 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 16 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 M водн. HCl, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=529,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,52 (д, J=2,57 Гц, 1 H), 8,30 (шс, 1 H), 7,77 (д, J=1,10 Гц, 1 H), 7,32 (шд, J=6,60 Гц, 1 H), 6,96 (шс, 1 H), 6,47-6,58 (м, 2 H), 5,83-6,16 (м, 1 H), 4,39-4,62 (м, 1 H), 3,36-3,45 (м, 2 H), 2,65-2,96 (м, 10 H), 2,03-2,26 (м, 4 H), 1,84 (шд, J=17,12 Гц, 4 H), 1,63-1,74 (м, 2 H).

Соединение 251: 4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 252: 2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Схема 26, соединение 253:



Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 344 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 5-бром-4-хлорпириимидин (73 мг, 378 мкмоль) и NaHCO₃ (144 мг, 1,72 ммоль) и нагревали полученную смесь до 60 °С в течение 17 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=540,9$ (M+H)⁺.

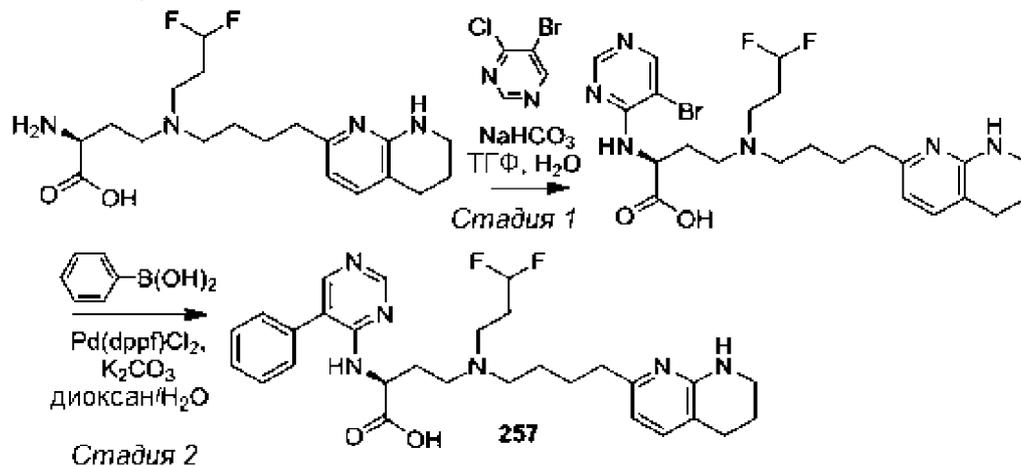
Стадия 2: **(S)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пириимидин-4-иламино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (186 мг, 344 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% мас. Pd/C (100 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 16 часов. Смесь отфильтровывали и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=463,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,35 (с, 1 H), 8,00 (шс, 1H) 7,35 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,57 (шд, J=4,52 Гц, 1 H), 6,49 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,80-6,13 (м, 1 H), 4,54 (шс, 1 H), 3,37-3,47 (м, 2 H), 2,58-3,01 (м, 10 H), 1,61-2,26 (м, 10 H).

Соединение 254: (S)-2-((3-цианоимидазопиридин-2-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (130 мг, 321 мкмоль) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли 3-хлорпириазин-2-карбонитрил (49 мг, 353 мкмоль) и DIPEA (280 мкл, 1,61 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=488,1$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,25 (д, J=2,45 Гц, 1 H), 7,88 (д, J=2,45 Гц, 1 H), 7,39 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,52 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,8 1- 6,16 (м, 1 H), 4,57 (т, J=5,38 Гц, 1 H), 3,39-3,47 (м, 1 H), 3,39-3,47 (м, 1 H), 2,90-3,02 (м, 2 H), 2,64-2,82 (м, 8 H), 2,08-2,30 (м, 4 H), 1,74-1,94 (м, 4 H), 1,59-1,69 (м, 2 H).

Соединение 255: (S)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (130 мг, 321 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 7-хлор-2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин (66 мг, 353 мкмоль) и NaHCO₃ (134,93 мг, 1,61 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=517,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,21 (с, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,38 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,50 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 5,73-6,17 (м, 1 H), 4,76-4,87 (м, 1 H), 3,94 (с, 3 H), 3,43 (шт, J=5,07 Гц, 2 H), 2,59-3,07 (м, 10 H), 2,26-2,45 (м, 1 H), 1,61-2,19 (м, 9 H).

Соединение 256: (S)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (130 мг, 321 мкмоль) в DMA (3 мл) добавляли 4-хлор-2-(пиридин-3-ил)хиназолин (95 мг, 353 мкмоль) и DIPEA (280 мкл, 1,61 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 16 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=590,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,55 (дд, J=0,67, 2,02 Гц, 1 H), 8,81 (тд, J=1,91, 8,04 Гц, 1 H), 8,61 (дд, J=1,71, 4,89 Гц, 1 H), 8,12 (д, J=7,58 Гц, 1 H), 7,76-7,92 (м, 2 H), 7,44-7,57 (м, 2 H), 7,27 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,42 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,77-6,14 (м, 1 H), 5,00 (т, J=6,11 Гц, 1 H), 3,24 (т, J=5,62 Гц, 2 H), 2,60-3,09 (м, 10 H), 2,23-2,51 (м, 2 H), 2,00-2,17 (м, 2 H), 1,74-1,90 (м, 4 H), 1,55-1,72 (м, 2 H).

Схема 27, соединение 257:



Стадия 1: (S)-2-((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 344 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 5-бром-4-хлорпиримидин (73 мг, 378 мкмоль) и NaHCO₃ (144 мг, 1,72 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 17 часов при 60 °С, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=541,0$ (M+H)⁺.

Стадия 2: (S)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (186 мг, 344 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (63 мг, 515 мкмоль), K₂CO₃ (95 мг, 687 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 34 мкмоль), смесь перемешивали в течение 2 часов при 100 °С, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=539,9$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,45 (с, 1 H), 7,95 (с, 1 H), 7,32-7,57 (м, 6 H), 6,48 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,79-6,12 (м, 1 H), 4,61 (т, J=5,26 Гц, 1 H), 3,36-3,45 (м, 2 H), 2,53-2,98 (м, 10 H), 1,85-2,25 (м, 6 H), 1,45-1,71 (м, 4 H).

Соединение 258: (S)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (130 мг, 321 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4-хлор-6-фенилпиримидин (67 мг, 353 мкмоль) и NaHCO₃ (135 мг, 1,61 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 17 часов при 70 °С, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали хиральной СЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=539,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,45 (с, 1 H), 7,95 (с, 1 H), 7,32-7,57 (м, 6 H), 6,48 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,79-6,12 (м, 1 H), 4,61 (т, J=5,26 Гц, 1 H), 3,36-3,45 (м, 2 H), 2,53-2,98 (м, 10 H), 1,85-2,25 (м, 6 H), 1,45-1,71 (м, 4 H).

Соединение 259: (S)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 260: 4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 261: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 344 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли 2-хлорпиримидин-5-карбонитрил (53 мг, 378 мкмоль) и NaHCO₃ (144 мг, 1,72

ммоль) и перемешивали полученную смесь при 50 °С в течение 1 часа, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=470,1$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,50-8,65 (м, 2 H), 7,28 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,47 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,58 (т, J=5,62 Гц, 1 H), 4,37-4,49 (м, 2 H), 3,38-3,45 (м, 2 H), 2,90-3,23 (м, 6 H), 2,73 (т, J=6,24 Гц, 2 H), 2,58-2,67 (м, 2 H), 1,98-2,31 (м, 4 H), 1,88-1,94 (м, 2 H), 1,66-1,83 (м, 4 H).

Соединение 262: 4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 263: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 259 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (44 мг, 285 мкмоль) и NaHCO₃ (109 мг, 1,30 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=485,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,25 (шс, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 7,23 (шд, J=7,09 Гц, 1 H), 6,43 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,78 (шс, 1 H), 4,40-4,64 (м, 2 H), 3,39 (шс, 2 H), 2,88-3,29 (м, 6 H), 2,61-2,75 (м, 4 H), 2,29-2,43 (м, 1 H), 2,18 (тд, J=5,00, 14,95 Гц, 1 H), 1,95-2,11 (м, 2 H), 1,68-1,92 (м, 6 H).

Соединение 264: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 344 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли 5-бром-2-хлорпиримидин (73 мг, 378 мкмоль) и NaHCO₃ (144 мг, 1,72 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 6 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=523,1$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 8,38 (д, J=2,20 Гц, 2 H), 7,45 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,48 (дд, J=4,59, 7,27 Гц, 1 H), 4,42-4,63 (м, 3 H), 3,26-3,40 (м, 6 H), 3,16 (шд, J=7,58 Гц, 2 H), 2,69 (шт, J=6,11 Гц, 2 H), 2,62 (шд, J=4,28 Гц, 2 H), 2,38 (кд, J=5,43, 18,94 Гц, 1 H), 2,17-2,28 (м, 1 H), 1,98-2,13 (м, 2 H), 1,82 (к, J=5,93 Гц, 2 H), 1,65 (шд, J=3,30 Гц, 4 H).

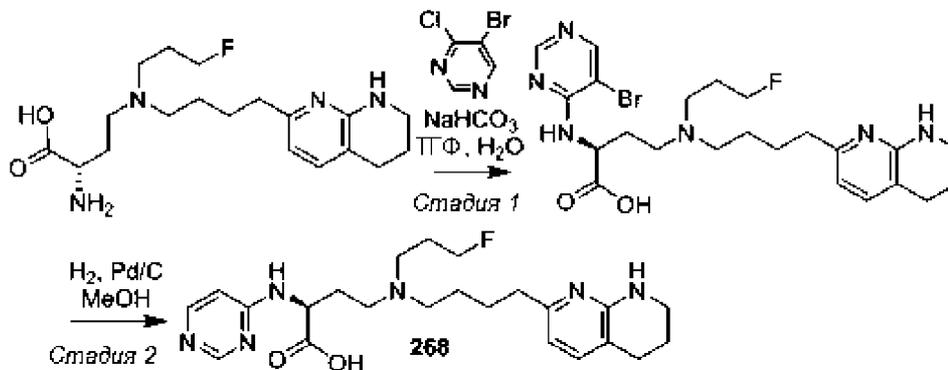
Соединение 265: 2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 266: (S)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 368 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл)

добавляли 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин (74 мг, 405 мкмоль) и NaHCO_3 (155 мг, 1,84 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=513,1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.д. 8,22 (шд, $J=5,75$ Гц, 1 H), 7,49 (шд, $J=7,09$ Гц, 1 H), 6,84 (д, $J=6,24$ Гц, 1 H), 6,52 (шд, $J=7,34$ Гц, 1 H), 5,91-6,26 (м, 1 H), 4,72 (шс, 1 H), 3,14-3,50 (м, 8 H), 2,61-2,78 (м, 4 H), 2,21-2,52 (м, 4 H), 1,82-1,94 (м, 2 H), 1,69 (шс, 4 H).

Соединение 267: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 368 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H_2O (1 мл) добавляли 1-циклопропил-4-фторбензол (56 мг, 405 мкмоль) и NaHCO_3 (155 мг, 1,84 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 6 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=485,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.д. 8,32 (с, 2 H), 7,45 (д, $J=7,34$ Гц, 1 H), 6,49 (д, $J=7,34$ Гц, 1 H), 4,54-4,64 (м, 2 H), 4,45 (т, $J=5,44$ Гц, 1 H), 3,13-3,40 (м, 8 H), 2,60-2,72 (м, 4 H), 1,97-2,44 (м, 4 H), 1,78-1,86 (м, 3 H), 1,66 (шд, $J=3,67$ Гц, 4 H), 0,90-1,00 (м, 2 H), 0,57-0,68 (м, 2 H).

Схема 28, соединение 268:



Стадия 1: (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 344 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H_2O (1 мл) добавляли 5-бром-4-хлорпиримидин (73 мг, 378 мкмоль) и NaHCO_3 (144 мг, 1,72 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 17 часов при 60 °С, и затем охлаждали до комнатной температуры, и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=523,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2: (S)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-((5-

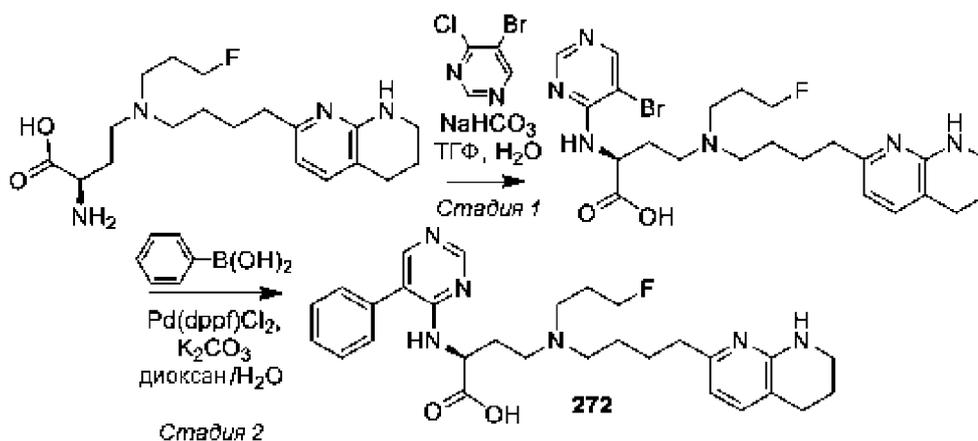
бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (170 мг, 325 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% мас. Pd/C (200 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 16 часов, и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=445,2$ (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,40 (с, 1 H), 8,02 (шд, J=5,26 Гц, 1 H), 7,24 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,61 (шд, J=5,87 Гц, 1 H), 6,45 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,54-4,63 (м, 1 H), 4,33-4,51 (м, 2 H), 3,36-3,43 (м, 2 H), 2,89-3,27 (м, 6 H), 2,72 (т, J=6,30 Гц, 2 H), 2,57-2,66 (м, 2 H), 1,96-2,29 (м, 4 H), 1,85-1,94 (м, 2 H), 1,68-1,81 (м, 4 H).

Соединение 269: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 344 мкмоль) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли 3-хлорпиразин-2-карбонитрил (53 мг, 378 мкмоль) и DIPEA (299 мкл, 1,72 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=470,1$ (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,26 (д, J=2,45 Гц, 1 H), 7,90 (д, J=2,45 Гц, 1 H), 7,25 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,45 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,59 (т, J=5,69 Гц, 1 H), 4,44-4,49 (м, 2 H), 3,37-3,42 (м, 2 H), 2,83-3,23 (м, 6 H), 2,72 (т, J=6,17 Гц, 2 H), 2,59-2,66 (м, 2 H), 1,98-2,31 (м, 4 H), 1,86-1,93 (м, 2 H), 1,65-1,82 (м, 4 H).

Соединение 270: (S)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 259 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли 7-хлор-2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин (53 мг, 285 мкмоль) и NaHCO₃ (109 мг, 1,30 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=499,3$ (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,27 (с, 1 H), 8,07-8,16 (м, 1 H), 7,24 (шд, J=7,21 Гц, 1 H), 6,44 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,78 (шс, 1 H), 4,41-4,62 (м, 2 H), 3,97 (с, 3 H), 3,39 (шс, 2 H), 2,84-3,29 (м, 6 H), 2,58-2,78 (м, 4 H), 2,26-2,44 (м, 1 H), 1,95-2,22 (м, 3 H), 1,65-1,93 (м, 6 H).

Соединение 271: 4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

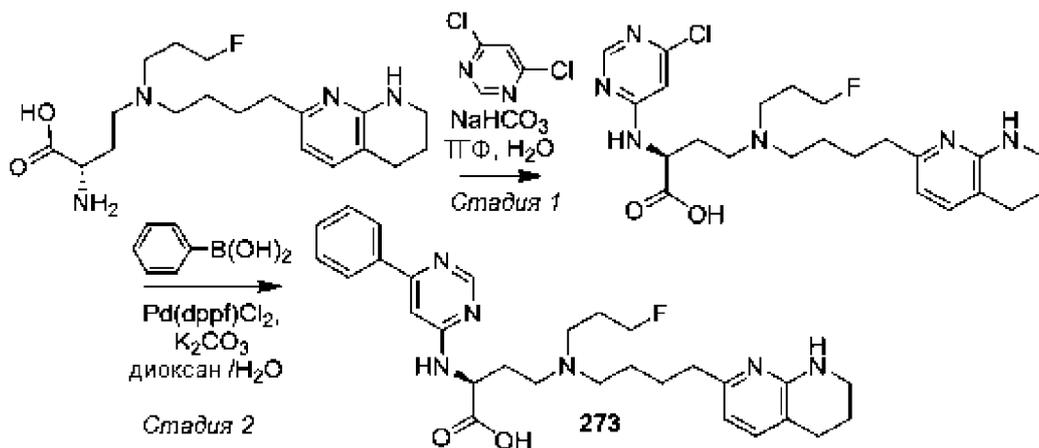
Схема 29, соединение 272:



Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К смеси (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 344 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 5-бром-4-хлорпириимидин (73 мг, 378 мкмоль) и NaHCO₃ (144 мг, 1,72 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 17 часов при 60 °С, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=523,2$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпириимидин-4-ил)амино)бутановая кислота**: К смеси (S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (170 мг, 325 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (59 мг, 487 мкмоль), K₂CO₃ (90 мг, 650 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (24 мг, 32 мкмоль) и перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 100 °С, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=521,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,47 (с, 1 H), 7,99 (с, 1 H), 7,51-7,58 (м, 2 H), 7,41-7,49 (м, 3 H), 7,19-7,24 (м, 1 H), 6,42 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,56 (т, J=5,62 Гц, 1 H), 4,42-4,49 (м, 2 H), 3,37 (дд, J=4,83, 6,42 Гц, 2 H), 2,84-3,25 (м, 6 H), 2,70 (т, J=6,24 Гц, 2 H), 2,57 (шт, J=6,72 Гц, 2 H), 2,19 (к, J=5,75 Гц, 2 H), 1,83-2,09 (м, 4 H), 1,58-1,77 (м, 4 H).

Схема 30, соединение 273:



(S)-2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 344 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4,6-дихлорпиримидин (56 мг, 378 мкмоль) и NaHCO₃ (144 мг, 1,72 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 60 °С в течение 17 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=479,3$ (M+H)⁺.

(S)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (164 мг, 342 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли фенолбороновую кислоту (63 мг, 514 мкмоль), K₂CO₃ (95 мг, 685 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 34 мкмоль) и перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 100 °С, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=539,9$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,45 (с, 1 H), 7,95 (с, 1 H), 7,32-7,57 (м, 6 H), 6,48 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,79-6,12 (м, 1 H), 4,61 (т, J=5,26 Гц, 1 H), 3,36-3,45 (м, 2 H), 2,53-2,98 (м, 10 H), 1,85-2,25 (м, 6 H), 1,45-1,71 (м, 4 H).

Соединение 274: 4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 275: 2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 276: 4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 277: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 278: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 462 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (116 мг, 1,39 ммоль), затем 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (79 мг, 508 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=515,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,93 (шс, 1 H), 8,65 (с, 1 H), 7,59 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,67 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 5,15-5,33 (м, 2 H), 3,72 (д, J=3,53 Гц, 1 H), 3,64-3,70 (м, 2 H), 3,55-3,63 (м, 2 H), 3,48-3,54 (м, 3 H), 3,40 (с, 5 H), 2,77-2,84 (м, 4 H), 2,49-2,69 (м, 2 H), 1,79-1,98 (м, 6 H).

Соединение 279: 2-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 280: 2-(((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 281: 4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 282: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 252 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли NaHCO₃ (106 мг, 1,26 ммоль), затем 5-циклопропил-2-фторпиримидин (38 мг, 277 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры и доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=515,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,03 (с, 2 H), 7,35 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,48 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 4,75-4,81 (м, 1 H), 4,35 (т, J=5,95 Гц, 1 H), 3,57 (д, J=4,19 Гц, 1 H), 3,49-3,53 (м, 1 H), 3,37 (дт, J=8,65, 5,82 Гц, 2 H), 3,32 (с, 3 H), 2,81-2,95 (м, 4 H), 2,76-2,80 (м, 1 H), 2,72 (шт, J=6,28 Гц, 3 H), 2,66 (т, J=7,83 Гц, 2 H), 2,02-2,20 (м, 2 H), 1,80-1,91 (м, 3 H), 1,69-1,79 (м, 2 H), 1,57-1,68 (м, 2 H), 0,91 (шдд, J=8,38, 1,54 Гц, 2 H), 0,55-0,62 (м, 2 H).

Соединение 283: 4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота.

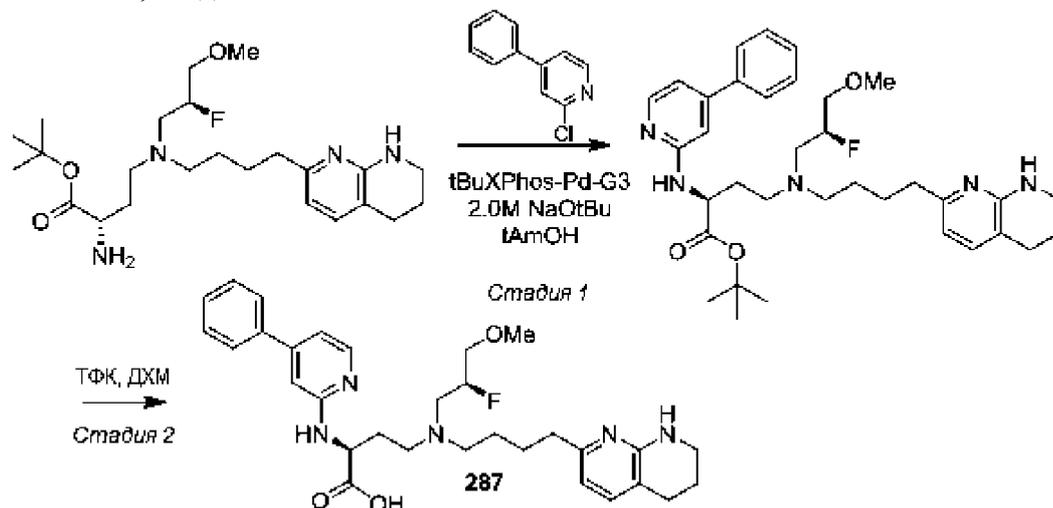
Соединение 284: (S)-2-(((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 462 мкмоль) в *i*-PrOH (2 мл) добавляли DIPEA (402 мкл, 2,31 ммоль), затем 3-хлорпиразин-2-карбонитрил (71 мг, 508 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 500,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ м.д. 8,30 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,00 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 6,64 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 5,09-5,28 (м, 1 H), 4,81 (дд, J=8,82, 5,29 Гц, 1 H), 3,62-3,73 (м, 3 H), 3,54-3,62 (м, 1 H), 3,42-3,54 (м, 4 H), 3,40 (с, 3 H), 3,32-3,39 (м, 2 H), 2,76-2,85 (м, 4 H), 2,49-2,60 (м, 1 H), 2,33-2,45 (м, 1 H), 1,96 (дт, J=11,74, 5,93 Гц, 2 H), 1,74-1,92 (м, 4 H).

Соединение 285: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((3-метил-1H-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 286: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Схема 31, соединение 287:



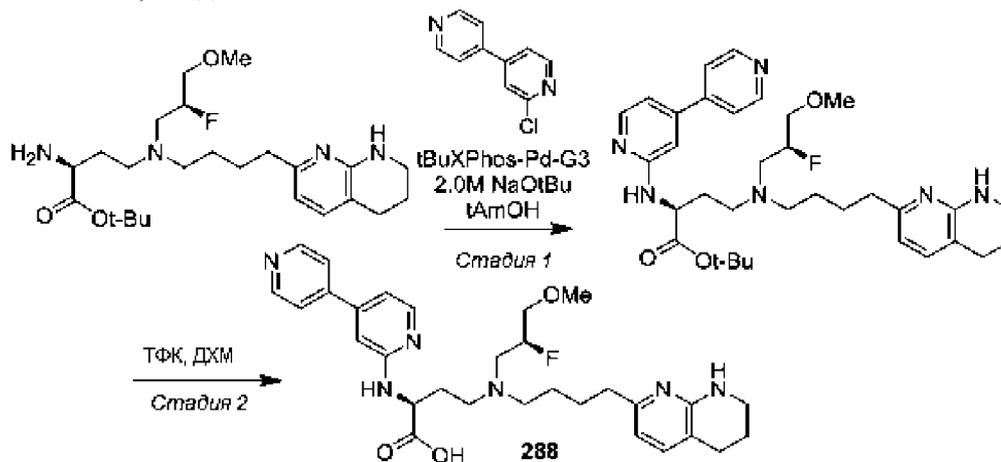
Стадия 1: (S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-

ил)амино)бутаноат: К смеси (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (150 мг, 331 мкмоль) и 2-хлор-4-фенилпиридина (52 мг, 276 мкмоль) в *t*-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М *t*-BuONa в ТГФ (276 мкл, 552 мкмоль) и *t*-BuXPhos Pd G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали

полученную смесь до 100 °С в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=606,3$ (M+H)⁺.
Примечание: трет-бутиловый эфир получали таким же образом, как соединение 213.

Стадия 2: **(S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота:** (S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)амино)бутаноат (167 мг, 276 мкмоль) растворяли в 3:1 смеси ДХМ/ТФК (4 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 550,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,06 (шд, J=6,48 Гц, 1 H), 7,82 (шд, J=3,55 Гц, 2 H), 7,54-7,62 (м, 4 H), 7,45 (шс, 1 H), 7,29 (шд, J=6,36 Гц, 1 H), 6,62 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,17-5,40 (м, 1 H), 4,81 (шс, 1 H), 3,32-3,55 (м, 8 H), 3,30 (с, 3 H), 3,23 (шс, 2 H), 2,70 (шд, J=6,24 Гц, 4 H), 2,44 (шс, 1 H), 2,27 (шд, J=8,93 Гц, 1 H), 1,59-1,85 (м, 6 H).

Схема 32, соединение 288:



Стадия 1: **(S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутаноат:** К смеси (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (150 мг, 331 мкмоль) и 2-хлор-6-фенилпиразина (53 мг, 276 мкмоль) в *t*-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 M *t*-BuONa в ТГФ (276 мкл, 552 мкмоль), затем *t*-BuXPhos Pd G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=607,2$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота:** (S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутаноат (200 мг, 330 мкмоль)

растворяли в 3:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=551,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,26 (с, 1 H), 7,90-8,02 (м, 3 H), 7,37-7,46 (м, 3 H), 6,99 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 6,18 (дд, J=7,28, 2,43 Гц, 1 H), 4,55-4,80 (м, 1 H), 4,43 (шд, J=5,73 Гц, 1 H), 3,36-3,50 (м, 2 H), 3,09-3,24 (м, 5 H), 2,52-2,77 (м, 7 H), 2,29-2,47 (м, 3 H), 2,00 (шдд, J=13,34, 6,50 Гц, 1 H), 1,77-1,88 (м, 1 H), 1,64-1,74 (м, 2 H), 1,45-1,56 (м, 2 H), 1,31-1,41 (м, 2 H).

Соединение 289: 4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 290: 4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 291: 4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 292: 2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 293: 2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 294: 4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 295: 2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 296: 2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 297: 2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 298: 4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 299: 2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 300: (S)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота.

Соединение 301: 4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 302: (S)-4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К гидроклориду (S)-2-амино-4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 324 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂O (2 мл) добавляли 5-бром-4-хлорпиримидин (69 мг, 356 мкмоль) и NaHCO₃ (136,1,62 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки. Смешивали 189 мг, 324 мкмоль промежуточной бутановой кислоты с фенилбороновой кислотой (43 мг, 356 мкмоль) в 3:1 смеси диоксан/Н₂O (3 мл), к полученной смеси добавляли K₂CO₃ (90 мг, 649 мкмоль), затем Pd(dppf)Cl₂ (24 мг, 32 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=581,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,42 (с, 1 H), 7,94 (с, 1 H), 7,45-7,51 (м, 2 H), 7,38-7,45 (м, 3 H), 7,20-7,30 (м, 3 H), 6,83-7,00 (м, 3 H), 6,42 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,52 (дд, J=6,79, 4,22 Гц, 1 H), 4,19 (т, J=5,14 Гц, 2 H), 3,33-3,41 (м, 3 H), 3,20-3,30 (м, 2 H), 2,88-3,11 (м, 3 H), 2,70 (т, J=6,17 Гц, 2 H), 2,57 (шт, J=6,97 Гц, 2 H), 2,22-2,32 (м, 1 H), 2,12-2,20 (м, 1 H), 1,86 (к, J=5,90 Гц, 2 H), 1,55-1,72 (м, 4 H).

Соединение 303: 4-((2-феноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиримидин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 304: 4-((2-(4-фторфеноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 305: 2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(4-фторфеноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 306: 4-((2-(4-фторфеноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 307: 2-((1H-пироло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(4-фторфеноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 308: 2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(4-фторфеноксипропил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 309: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 310: (S)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (120 мг, 270 мкмоль) и 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидина (59 мг, 324 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (113 мг, 1,35 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=591,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,01 (шс, 1 H), 7,32 (шд, J=6,84 Гц, 1 H), 6,91 (шд, J=7,94 Гц, 2 H), 6,81 (шс, 2 H), 6,60 (шс, 1 H), 6,47 (шд, J=7,50 Гц, 1 H), 4,61 (шс, 1 H), 4,10 (шд, J=3,97 Гц, 2 H), 3,38 (шс, 2 H), 3,25 (шс, 2 H), 3,11 (шс, 1 H), 3,00 (шд, J=5,95 Гц, 2 H), 2,88 (шс, 1 H), 2,59-2,80 (м, 4 H), 2,28 (шс, 1 H), 2,06 (шс, 2 H), 1,67-1,90 (м, 5 H).

Соединение 311: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 337 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/H₂O (2 мл) добавляли 5-циклопропил-2-фторпиримидин (51 мг, 371 мкмоль) и NaHCO₃ (85 мг, 1,01 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=563,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,29 (с, 2 H), 7,58 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,94-7,09 (м, 4 H), 6,64 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,76 (дд, J=8,38, 5,20 Гц, 1 H), 4,35 (шт, J=4,52 Гц, 2 H), 3,33-3,78 (м, 8 H), 2,73-2,86 (м, 4 H), 2,52-2,65 (м, 1 H), 2,30-2,43 (м, 1 H), 1,70-2,01 (м, 7 H), 0,93-1,11 (м, 2 H), 0,61-0,76 (м, 2 H).

Соединение 312: (S)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (120 мг, 270 мкмоль) и 4-хлор-6-фенилпиримидина (62 мг, 324 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (113 мг, 1,35 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=599,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,29-8,45 (м, 1 H), 7,70 (шс, 1 H), 7,60-7,80 (м, 1 H), 7,40-7,47 (м, 3 H), 7,19-7,29 (м, 1 H), 6,78-6,85 (м, 4 H), 6,69 (с, 1 H), 6,47 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 4,57 (шс, 1 H), 4,10-4,17 (м, 2 H), 3,34-3,48 (м, 2 H), 3,13 (шс, 2 H), 3,08

(шс, 1 Н), 3,00 (шс, 1 Н), 2,93-2,94 (м, 1 Н), 2,80-2,93 (м, 1 Н), 2,50-2,75 (м, 4 Н), 2,27 (шс, 1 Н), 2,14 (шд, J=5,29 Гц, 1 Н), 1,86 (шдд, J=13,89, 6,84 Гц, 2 Н), 1,93 (шс, 1 Н), 1,78 (шс, 3 Н).

Соединение 313: (S)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (202 мг, 336 мкмоль) в 3:1 смеси диоксан/Н₂О (2 мл) добавляли К₂СО₃ (93 мг, 672 мкмоль), фенилбороновую кислоту (102 мг, 840 мкмоль), затем Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 34 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=599,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,43 (шс, 1 Н), 7,95 (шс, 1 Н), 7,38-7,55 (м, 5 Н), 7,26 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 6,95-7,04 (м, 2 Н), 6,83-6,93 (м, 2 Н), 6,42 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 4,49-4,58 (м, 1 Н), 4,16 (т, J=5,18 Гц, 2 Н), 3,34-3,40 (м, 2 Н), 3,16-3,30 (м, 3 Н), 2,84-3,11 (м, 3 Н), 2,71 (т, J=6,17 Гц, 2 Н), 2,49-2,61 (м, 2 Н), 2,10-2,34 (м, 2 Н), 1,82-1,94 (м, 2 Н), 1,49-1,75 (м, 4 Н).

Соединение 314: (S)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 312 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (272 мкл, 1,56 ммоль) и затем 4-хлор-2-(пиридин-3-ил)хиназолин (83 мг, 343 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=650,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,51 (д, J=1,59 Гц, 1 Н), 8,77 (дт, J=8,01, 1,86 Гц, 1 Н), 8,58 (дд, J=4,89, 1,59 Гц, 1 Н), 8,03 (д, J=7,70 Гц, 1 Н), 7,78-7,85 (м, 1 Н), 7,68-7,75 (м, 1 Н), 7,46 (дд, J=7,95, 4,89 Гц, 1 Н), 7,31-7,38 (м, 1 Н), 7,20 (д, J=7,21 Гц, 1 Н), 6,70-6,78 (м, 2 Н), 6,62-6,70 (м, 2 Н), 6,37 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 5,01 (т, J=5,93 Гц, 1 Н), 4,04-4,18 (м, 2 Н), 3,12-3,29 (м, 4 Н), 3,09-3,11 (м, 1 Н), 2,93-3,09 (м, 3 Н), 2,77-2,87 (м, 1 Н), 2,57-2,68 (м, 4 Н), 2,46 (ддт, J=14,72, 9,77, 5,00, 5,00 Гц, 1 Н), 2,22-2,33 (м, 1 Н), 1,65-1,86 (м, 6 Н).

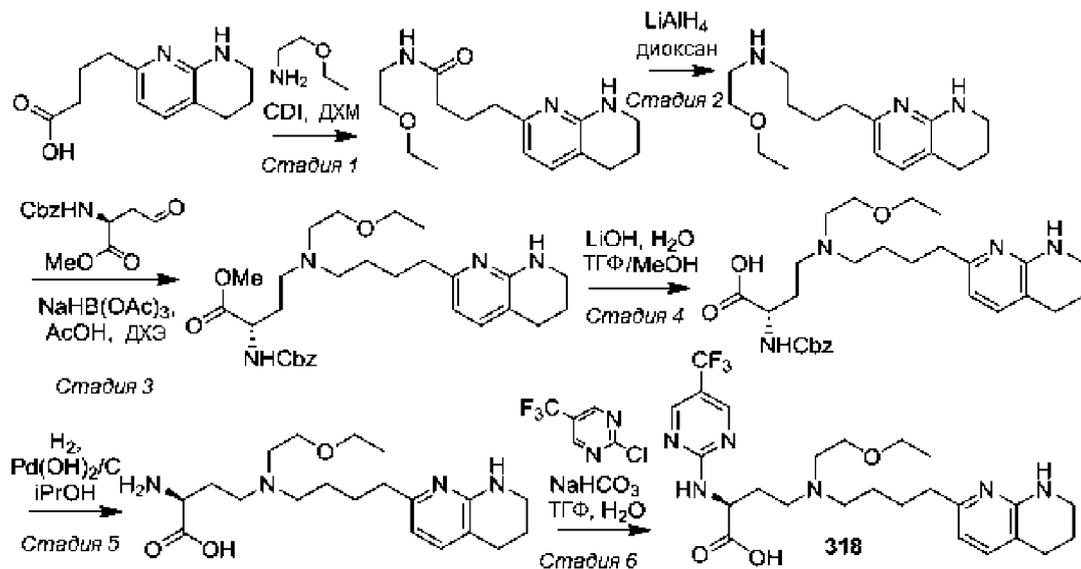
Соединение 315: (S)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 337 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2 мл) добавляли 7-хлор-2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин (63 мг, 371 мкмоль) и NaHCO₃ (85 мг, 1,01 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем

концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=577,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,46 (д, J=19,81 Гц, 2 Н), 7,58 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 6,93-7,03 (м, 4 Н), 6,65 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 5,11 (дд, J=8,62, 5,07 Гц, 1 Н), 4,32-4,45 (м, 2 Н), 4,06 (с, 3 Н), 3,48-3,77 (м, 5 Н), 3,42 (шт, J=7,95 Гц, 2 Н), 2,66-2,86 (м, 5 Н), 2,49-2,62 (м, 1 Н), 1,77-2,01 (м, 1 Н), 1,68-2,03 (м, 6 Н).

Соединение 316: (S)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 396 мкмоль) и 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (73 мг, 436 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (166 мг, 1,98 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=511,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,25 (с, 1 Н), 8,08 (с, 1 Н), 7,18 (д, J=7,45 Гц, 1 Н), 6,38 (д, J=7,02 Гц, 1 Н), 4,77 (шс, 1 Н), 3,95 (с, 3 Н), 3,69 (шс, 2 Н), 3,48 (к, J=6,72 Гц, 2 Н), 3,35 (шд, J=5,26 Гц, 3 Н), 3,25 (шд, J=14,47 Гц, 1 Н), 2,92-3,18 (м, 4 Н), 2,68 (т, J=6,14 Гц, 2 Н), 2,57 (шт, J=7,02 Гц, 2 Н), 2,28-2,44 (м, 1 Н), 2,13 (шдд, J=14,69, 5,48 Гц, 1 Н), 1,85 (к, J=5,92 Гц, 2 Н), 1,72 (шс, 4 Н), 1,13 (т, J=7,02 Гц, 3 Н).

Соединение 317: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 361 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/H₂O (2 мл) добавляли 2-хлорпиримидин-5-карбонитрил (55 мг, 398 мкмоль) и NaHCO₃ (91 мг, 1,08 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=482,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,48-8,63 (м, 2 Н), 7,19 (д, J=7,45 Гц, 1 Н), 6,40 (д, J=7,45 Гц, 1 Н), 4,42 (т, J=5,92 Гц, 1 Н), 3,66 (т, J=5,26 Гц, 2 Н), 3,49 (к, J=7,02 Гц, 2 Н), 3,34-3,41 (м, 2 Н), 2,87-3,26 (м, 6 Н), 2,70 (т, J=6,14 Гц, 2 Н), 2,52-2,62 (м, 2 Н), 2,23 (дк, J=14,03, 7,02 Гц, 1 Н), 2,02-2,14 (м, 1 Н), 1,82-1,93 (м, 2 Н), 1,70 (шс, 4 Н), 1,11-1,20 (м, 1 Н), 1,16 (т, J=7,02 Гц, 2 Н).

Схема 33, соединение 318:



Стадия 1: **N-(2-этоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид**: К раствору 4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутановой кислоты (15 г, 47,67 ммоль) в ДХМ (150 мл) при 0 °С добавляли CDI (8,50 г, 52,44 ммоль) и затем 2-этоксиэтанамин (4,67 г, 52,44 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O и разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ и промывали объединенные органические экстракты насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт растирали с МТБЭ и затем отфильтровывали твердое вещество, и концентрировали фильтрат *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=291,7 (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,71 (шс, 1 H), 7,07 (д, J=7,02 Гц, 1 H), 6,34 (д, J=7,02 Гц, 1 H), 5,14 (шс, 1 H), 3,52-3,60 (м, 4 H), 3,46-3,52 (м, 2 H), 3,36-3,43 (м, 2 H), 2,70 (т, J=6,36 Гц, 2 H), 2,60 (т, J=6,80 Гц, 2 H), 2,17-2,25 (м, 2 H), 1,86-2,04 (м, 4 H), 1,17-1,27 (м, 3 H).

Стадия 2: **N-(2-этоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин**: К смеси LiAlH₄ (2,15 г, 56,63 ммоль) в диоксане (120 мл) при 10 °С добавляли N-(2-этоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутанамид (7,5 г, 25,74 ммоль) и нагревали полученную смесь до кипения с обратным холодильником в течение 30 минут, и затем охлаждали до комнатной температуры. Затем смесь осторожно нейтрализовали, медленно добавляя H₂O (2,6 мл), 1 М водн. NaOH (2,6 мл), затем снова H₂O (2,6 мл), затем сушили над MgSO₄. Смесь отфильтровывали и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=277,9 (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,05 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,34 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,78 (шс, 1 H), 3,71 (с, 1 H), 3,45-3,56 (м, 4 H), 3,36-3,43 (м, 2 H), 2,77 (т, J=5,18 Гц, 2 H), 2,61-2,71 (м, 4 H), 2,55 (т, J=7,72 Гц, 2 H), 1,84-1,95 (м, 2 H), 1,69 (к, J=7,61 Гц, 2 H), 1,51-1,61 (м, 2 H), 1,15-1,23 (м, 3 H).

Стадия 3: **(S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**: К раствору N-(2-

этоксиптил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амин (11 г, 39,65 ммоль) и метил-(S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата (11,57 г, 43,62 ммоль) в ДХЭ (170 мл) при 0 °С добавляли AcOH (3,40 мл, 59,48 ммоль), затем NaBH(OAc)₃ (12,61 г, 59,48 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 10 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и насыщенном водном растворе NaHCO₃ и разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ, и сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=527,4$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,24-7,39 (м, 5 H), 7,07-7,14 (м, 1 H), 6,36 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 4,99-5,13 (м, 2 H), 4,29 (дд, J=8,16, 4,41 Гц, 1 H), 3,71 (с, 1 H), 3,68-3,73 (м, 1 H), 3,39-3,52 (м, 4 H), 3,35 (дд, J=6,17, 5,07 Гц, 2 H), 2,39-2,75 (м, 10 H), 2,02-2,09 (м, 1 H), 1,96-2,00 (м, 1 H), 1,80-1,88 (м, 2 H), 1,78 (шд, J=7,28 Гц, 1 H), 1,55-1,70 (м, 2 H), 1,48 (к, J=7,50 Гц, 2 H), 1,12 (т, J=7,06 Гц, 3 H).

Стадия 4: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-этоксиптил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-этоксиптил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (7 г, 13,29 ммоль) в 1:1 смеси ТГФ/MeOH (50 мл) добавляли LiOH·H₂O (1,12 г, 26,58 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=513,5$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,58 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 7,24-7,41 (м, 5 H), 6,60-6,68 (м, 1 H), 5,05-5,17 (м, 1 H), 5,05-5,17 (м, 1 H), 4,22-4,36 (м, 1 H), 3,75 (шс, 2 H), 3,48-3,59 (м, 4 H), 3,33-3,45 (м, 3 H), 3,27 (шд, J=7,28 Гц, 2 H), 2,68-2,89 (м, 4 H), 2,26-2,45 (м, 1 H), 2,05-2,23 (м, 1 H), 1,89-2,03 (м, 3 H), 1,79 (шс, 4 H), 1,12-1,26 (м, 3 H).

Стадия 5: **(S)-2-амино-4-((2-этоксиптил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К раствору (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-этоксиптил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (4 г, 7,80 ммоль) в *i*-PrOH (40 мл) добавляли 10% мас. Pd(OH)₂/C (2 г) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 12 часов. Реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=379,4$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,52-7,64 (м, 1 H), 6,64 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,05 (шд, J=7,28 Гц, 1 H), 3,80 (шс, 2 H), 3,63 (шс, 1 H), 3,41-3,60 (м, 8 H), 2,69-2,86 (м, 4 H), 2,38-2,58 (м, 1 H), 2,18-2,35 (м, 1 H), 1,86-2,02 (м, 5 H), 1,74-1,86 (м, 2 H), 1,12-1,21 (м, 3 H).

Стадия 6: **(S)-4-((2-этоксиптил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота:**

К раствору (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 396 мкмоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (80 мг, 436 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2 мл) добавляли NaHCO₃ (166 мг, 1,98 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=525,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,53 (шс, 2 H), 7,20 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,42 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,42 (дд, J=6,84, 4,85 Гц, 1 H), 3,69 (т, J=5,18 Гц, 2 H), 3,50 (к, J=6,76 Гц, 2 H), 3,37 (тд, J=5,46, 2,32 Гц, 2 H), 2,96-3,28 (м, 6 H), 2,66-2,76 (м, 1 H), 2,70 (т, J=6,28 Гц, 1 H), 2,55-2,64 (м, 2 H), 2,26 (дк, J=14,19, 7,18 Гц, 1 H), 2,06-2,17 (м, 1 H), 1,86 (к, J=5,95 Гц, 2 H), 1,73 (шс, 4 H), 1,16 (т, J=7,06 Гц, 3 H).

Соединение 319: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 396 мкмоль) и 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (67 мг, 436 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и Н₂О (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (166 мг, 1,98 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=497,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,24 (с, 1 H), 8,13-8,17 (м, 1 H), 7,12-7,21 (м, 1 H), 6,39 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 4,75 (шс, 1 H), 3,62-3,77 (м, 1 H), 3,69 (шс, 1 H), 3,48 (к, J=6,84 Гц, 2 H), 3,35 (шд, J=5,51 Гц, 3 H), 3,24 (шс, 1 H), 3,13 (шс, 3 H), 3,01 (шс, 1 H), 2,68 (т, J=6,17 Гц, 2 H), 2,53-2,62 (м, 2 H), 2,28-2,44 (м, 1 H), 2,14 (шдд, J=14,66, 5,40 Гц, 1 H), 1,85 (к, J=5,84 Гц, 2 H), 1,73 (шс, 4 H), 1,12 (т, J=7,06 Гц, 3 H).

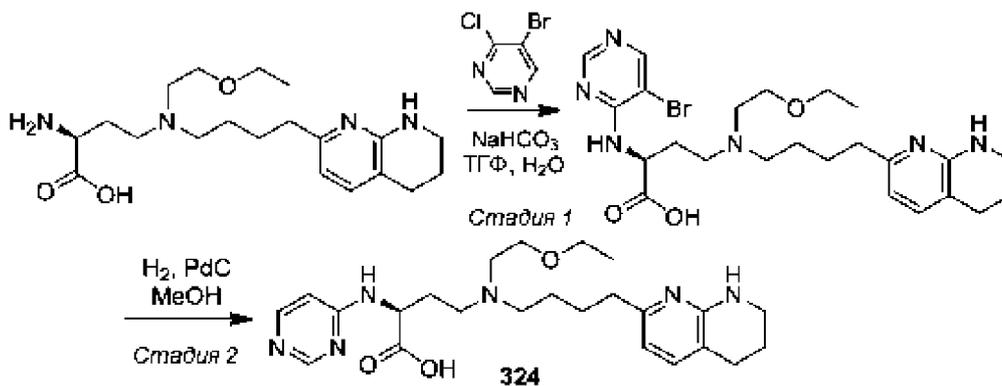
Соединение 320: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 396 мкмоль) и 5-бром-2-хлорпиримидина (84 мг, 436 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и Н₂О (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (166 мг, 1,98 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=535,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,31 (с, 2 H), 7,15-7,23 (м, 1 H), 6,40 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,28 (т, J=5,84 Гц, 1 H), 3,67 (т, J=5,18 Гц, 2 H), 3,46-3,54 (м, 2 H), 3,33-3,39 (м, 2 H), 2,92-3,29 (м, 6 H), 2,70 (т, J=6,28 Гц, 2 H), 2,50-2,63 (м, 2 H), 2,15-2,27 (м, 1 H), 2,02-2,13 (м, 1 H), 1,81-1,94 (м, 2 H), 1,62-1,80 (м, 4 H), 1,16 (т, J=7,06 Гц, 3 H).

Соединение 321: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 361 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (315 мкл, 1,81 ммоль), затем 4-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин (72 мг, 398 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=523,2$ (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,51 (д, J=2,63 Гц, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 7,75 (д, J=1,32 Гц, 1 H), 7,16 (д, J=7,02 Гц, 1 H), 6,99 (шс, 1 H), 6,52 (дд, J=2,63, 1,75 Гц, 1 H), 6,40 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 4,51 (шс, 1 H), 3,69 (т, J=5,26 Гц, 2 H), 3,51 (к, J=6,72 Гц, 2 H), 3,33-3,42 (м, 2 H), 2,92-3,30 (м, 6 H), 2,54-2,77 (м, 4 H), 2,22-2,34 (м, 1 H), 1,99-2,16 (м, 1 H), 1,67-1,90 (м, 6 H), 1,15 (т, J=7,02 Гц, 3 H).

Соединение 322: (S)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 361 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2 мл) добавляли 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин (73 мг, 398 мкмоль) и NaHCO₃ (91 мг, 1,08 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=525,2$ (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,12 (шс, 1 H), 7,21 (шд, J=7,45 Гц, 1 H), 6,74 (шс, 1 H), 6,42 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 4,54 (шс, 1 H), 3,68 (шс, 2 H), 3,44-3,54 (м, 2 H), 3,33-3,42 (м, 3 H), 2,90-3,28 (м, 5 H), 2,70 (т, J=6,36 Гц, 2 H), 2,60 (шт, J=7,24 Гц, 2 H), 2,24 (шс, 1 H), 2,02-2,12 (м, 1 H), 1,83-1,90 (м, 2 H), 1,73 (шс, 4 H), 1,15 (т, J=7,02 Гц, 3 H).

Соединение 323: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 361 мкмоль) 4:1 в ТГФ/Н₂О (2 мл) добавляли 5-циклопропил-2-фторпиримидин (55 мг, 398 мкмоль) и NaHCO₃ (91 мг, 1,08 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=497,2$ (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,32-8,44 (м, 2 H), 7,60 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 6,65 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 4,78 (дд, J=8,11, 5,04 Гц, 1 H), 3,78 (т, J=4,60 Гц, 2 H), 3,37-3,64 (м, 8 H), 3,30 (шс, 1 H), 3,28 (шс, 2 H), 2,73-2,87 (м, 4 H), 2,47-2,60 (м, 1 H), 2,28-2,41 (м, 1 H), 1,71-2,01 (м, 6 H), 1,19 (т, J=7,02 Гц, 3 H), 1,00-1,08 (м, 2 H), 0,70-0,78 (м, 2 H).

Схема 34, соединение 324:



Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 361 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (3 мл) добавляли 5-бром-4-хлорпириимидин (77 мг, 398 мкмоль) и NaHCO₃ (152 мг, 1,81 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=535,0$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пириимидин-4-иламино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (387 мг, 723 мкмоль) в MeOH (20 мл) добавляли 20% мас. Pd/C (200 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере Н₂ в течение 3 часов, и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=457,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,78 (с, 1 H), 8,20 (д, J=6,17 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,04 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,66 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 5,01 (шс, 1 H), 3,78 (шд, J=4,19 Гц, 2 H), 3,32-3,63 (м, 10 H), 2,75-2,87 (м, 4 H), 2,47-2,61 (м, 1 H), 2,37 (шс, 1 H), 1,74-2,00 (м, 6 H), 1,17 (т, J=7,06 Гц, 3 H).

Соединение 325: (S)-2-((3-цианопирозин-2-ил)амино)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 361 мкмоль) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли 3-хлорпирозин-2-карбонитрил (55 мг, 398 мкмоль) и DIPEA (315 мкл, 1,81 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=482,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,25 (д, J=2,63 Гц, 1 H), 7,89 (д, J=2,19 Гц, 1 H), 7,21 (д, J=7,02 Гц, 1 H), 6,42 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 4,45 (дд, J=7,02, 4,38 Гц, 1 H), 3,71 (т, J=5,26 Гц, 2 H), 3,51 (к, J=7,02 Гц, 2 H), 3,33-3,40 (м, 3 H), 2,90-3,29 (м, 5 H),

2,71 (т, J=6,14 Гц, 2 Н), 2,60 (шд, J=2,63 Гц, 2 Н), 2,22-2,36 (м, 1 Н), 2,09-2,19 (м, 1 Н), 1,83-1,93 (м, 2 Н), 1,68-1,79 (м, 4 Н), 1,16 (т, J=7,02 Гц, 3 Н).

Соединение 326: (S)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 361 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2 мл) добавляли 4-хлор-6-фенилпиримидин (76 мг, 398 мкмоль) и NaHCO₃ (91 мг, 1,08 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=533,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,81 (с, 1 Н), 7,87 (д, J=7,09 Гц, 2 Н), 7,63-7,73 (м, 3 Н), 7,59 (д, J=7,21 Гц, 1 Н), 7,29 (с, 1 Н), 6,66 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 5,04-5,12 (м, 1 Н), 3,80 (шс, 2 Н), 3,44-3,62 (м, 8 Н), 3,33-3,38 (м, 2 Н), 2,77-2,86 (м, 4 Н), 2,58 (шс, 1 Н), 2,42 (шд, J=6,24 Гц, 1 Н), 1,78-1,98 (м, 6 Н), 1,21 (т, J=6,91 Гц, 3 Н).

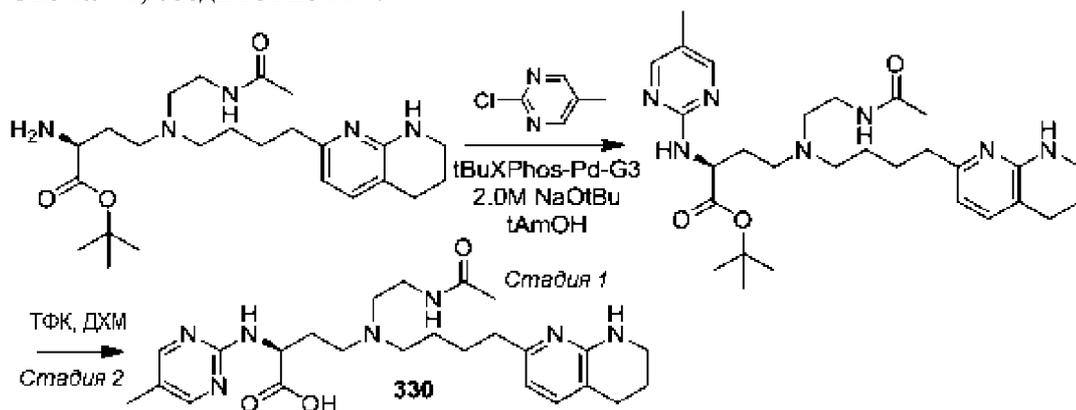
Соединение 327: (S)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 361 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂О (2 мл) добавляли 7-хлор-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин (67 мг, 398 мкмоль) и NaHCO₃ (91 мг, 1,08 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=511,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,57 (шс, 1 Н), 8,49 (с, 1 Н), 7,59 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 6,66 (д, J=7,46 Гц, 1 Н), 5,07 (шс, 1 Н), 4,09 (с, 3 Н), 3,81 (шс, 2 Н), 3,44-3,67 (м, 8 Н), 3,33-3,40 (м, 2 Н), 2,76-2,86 (м, 4 Н), 2,62-2,74 (м, 1 Н), 2,52 (шд, J=11,00 Гц, 1 Н), 1,72-2,05 (м, 6 Н), 1,19 (т, J=6,97 Гц, 3 Н).

Соединение 328: (S)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 362 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (315 мкл, 1,81 ммоль), затем 4-хлор-2-(пиридин-3-ил)хиназолин (96 мг, 398 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=584,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,56 (д, J=1,32 Гц, 1 Н), 8,83 (дт, J=8,11, 1,86 Гц, 1 Н), 8,58-8,66 (м, 1 Н), 8,13 (д, J=7,89 Гц, 1 Н), 7,72-7,89 (м, 2 Н), 7,45-7,60 (м, 2 Н), 7,12 (д, J=7,45 Гц, 1 Н), 6,33 (д, J=7,45 Гц, 1 Н), 4,92 (шс, 1 Н), 3,70 (т, J=5,04 Гц, 2 Н), 3,44 (к, J=7,02 Гц, 3 Н), 3,09-3,29 (м, 5 Н), 2,94-3,02 (м, 1 Н), 2,61 (т, J=6,14 Гц, 2 Н), 2,41-2,57 (м, 3

H), 2,26-2,36 (м, 1 H), 1,66-1,83 (м, 6 H), 1,03-1,08 (м, 1 H), 1,06 (т, J=7,02 Гц, 2 H), 1,02-1,10 (м, 1 H).

Соединение 329: (S)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((2-этоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (387 мг, 723 мкмоль) в 3:1 смеси диоксан/H₂O (2 мл) добавляли K₂CO₃ (300 мг, 2.17 ммоль), фенилбороновую кислоту (220 мг, 1,81 ммоль), затем Pd(dppf)Cl₂ (53 мг, 72 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=533,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,46 (шс, 1 H), 7,98 (шс, 1 H), 7,42-7,57 (м, 5 H), 7,10-7,20 (м, 1 H), 6,34-6,41 (м, 1 H), 4,41-4,48 (м, 1 H), 3,66 (т, J=5,18 Гц, 2 H), 3,47-3,52 (м, 3 H), 3,30 (шс, 2 H), 2,88-3,29 (м, 5 H), 2,68 (т, J=6,06 Гц, 2 H), 2,52-2,60 (м, 2 H), 2,08-2,29 (м, 2 H), 1,82-1,90 (м, 2 H), 1,54-1,79 (м, 4 H), 1,13-1,19 (м, J=7,02 Гц, 3 H).

Схема 35, соединение 330:



Стадия 1: (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутаноат: К смеси (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутаноата (150 мг, 335 мкмоль) и 2-хлор-5-метилпиримидина (36 мг, 279 мкмоль) в t-AmOH (2 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (279 мкл, 558 мкмоль), затем t-BuXPhos-Pd-G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 14 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=540,1 (M+H)⁺. Примечание: исходное соединение, трет-бутиловый эфир, получали таким же образом, как пример 213.

Стадия 2: (S)-4-(((S)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота: (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутаноат (200 мг, 371 мкмоль) растворяли в 5:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в

течение 5 часов и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 484,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,22 (с, 2 H), 7,87 (шс, 1 H), 7,14 (шд, J=6,62 Гц, 1 H), 7,01 (шд, J=6,39 Гц, 1 H), 6,63 (шс, 1 H), 6,34 (шд, J=7,28 Гц, 1 H), 4,31 (шс, 1 H), 3,33 (шс, 2 H), 3,22 (шс, 2 H), 2,70 (шс, 4 H), 2,60 (шс, 6 H), 2,15 (шс, 3 H), 1,99 (шд, J=5,95 Гц, 2 H), 1,79-1,91 (м, 5 H), 1,63 (шс, 2 H), 1,48 (шс, 2 H).

Соединение 331: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-3-иламино)бутановая кислота.

Соединение 332: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (71 мг, 421 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 524,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,24 (шс, 1 H), 7,99-8,13 (м, 1 H), 7,27 (шд, J=7,21 Гц, 1 H), 6,43 (шд, J=7,34 Гц, 1 H), 4,56 (шс, 1 H), 3,95 (с, 3 H), 3,37 (шд, J=6,60 Гц, 4 H), 2,94-3,06 (м, 1 H), 2,65-2,94 (м, 7 H), 2,61 (шт, J=7,52 Гц, 2 H), 2,24-2,38 (м, 1 H), 2,07-2,22 (м, 1 H), 1,55-2,03 (м, 9 H).

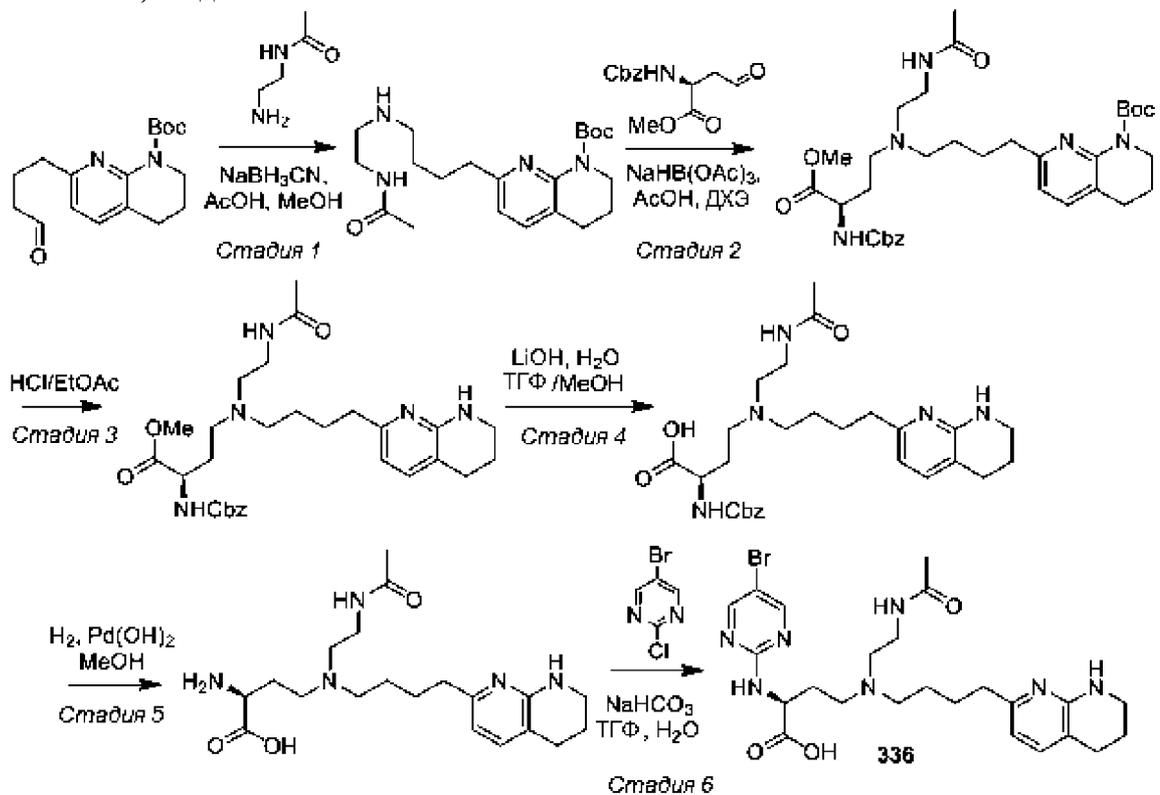
Соединение 333: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 334: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (77 мг, 421 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,98 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 538,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,52 (шс, 2 H), 7,34 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 6,49 (д, J=7,02 Гц, 1 H), 4,45 (т, J=5,48 Гц, 1 H), 3,32-3,50 (м, 4 H), 2,87 (т, J=5,92 Гц, 2 H), 2,60-2,82 (м, 8 H), 2,10-2,25 (м, 2 H), 1,93 (с, 3 H), 1,83-1,90 (м, 2 H), 1,69-1,82 (м, 2 H), 1,56-1,67 (м, 2 H).

Соединение 335: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-4-((2-ацетиамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 4-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (65 мг, 421 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=510,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,06-8,29 (м, 2 H), 7,23-7,39 (м, 1 H), 6,40-6,54 (м, 1 H), 4,76-4,83 (м, 1 H), 3,33-3,42 (м, 4 H), 3,03 (шс, 1 H), 2,78-2,97 (м, 4 H), 2,58-2,74 (м, 5 H), 2,31 (шд, J=5,70 Гц, 1 H), 2,11-2,22 (м, 1 H), 1,82-1,95 (м, 5 H), 1,76 (шс, 2 H), 1,65 (шд, J=4,82 Гц, 2 H).

Схема 36, соединение 336:



Стадия 1: **трет-бутил-7-(4-((2-ацетиамидоэтил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат** : К смеси N-(2-аминоэтил)ацетамида (18,8 мл, 197,12 ммоль) и NaBH₃CN (8,26 г, 131,41 ммоль) в MeOH (300 мл) при 0 °С добавляли AcOH (37,6 мл, 657,07 ммоль), затем раствор трет-бутил-7-(4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (20 г, 65,71 ммоль) в MeOH (100 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=391,4 (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-трет-бутил-7-(4-((2-ацетиамидоэтил)-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат:** К смеси трет-бутил-7-(4-((2-

ацетамидоэтил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (18 г, 46,09 ммоль) и метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-оксобутаноата (13,45 г, 50,70 ммоль) в ДХЭ (200 мл) при 0 °С добавляли AcOH (4,0 мл, 69,14 ммоль), затем по частям добавляли NaBH(OAc)₃ (14,65 г, 69,14 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (200 мл) и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=640,5 (M+H)⁺.

Стадия 3: **(S)-метил 4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)бутаноат:** (S)-трет-бутил-7-(4-((2-ацетамидоэтил)-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (3,47 г, 5,42 ммоль) растворяли в 4 М растворе HCl в EtOAc (30 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=540,4 (M+H)⁺.

Стадия 4: **(S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-метил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)бутаноата (3,5 г, 6,49 ммоль) в 2:2:1 смеси ТГФ/MeOH/H₂O (50 мл) добавляли LiOH·H₂O (1,09 г, 25,94 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем доводили до pH=4, добавляя 1 М водн. HCl, и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=526,4 (M+H)⁺.

Стадия 5: **(S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутановая кислота:** К смеси (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)бутановой кислоты (2 г, 3,80 ммоль) в i-PrOH (30 мл) добавляли 10% мас. Pd(OH)₂/C (2 г) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 16 часов. Реакционную смесь отфильтровывали и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=392,2 (M+H)⁺.

Стадия 6: **(S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-бромпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота:** К раствору (2S)-4-[2-ацетамидоэтил-[4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил]амино]-2-аминобутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 5-бром-2-хлорпиридина (89 мг, 460 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной

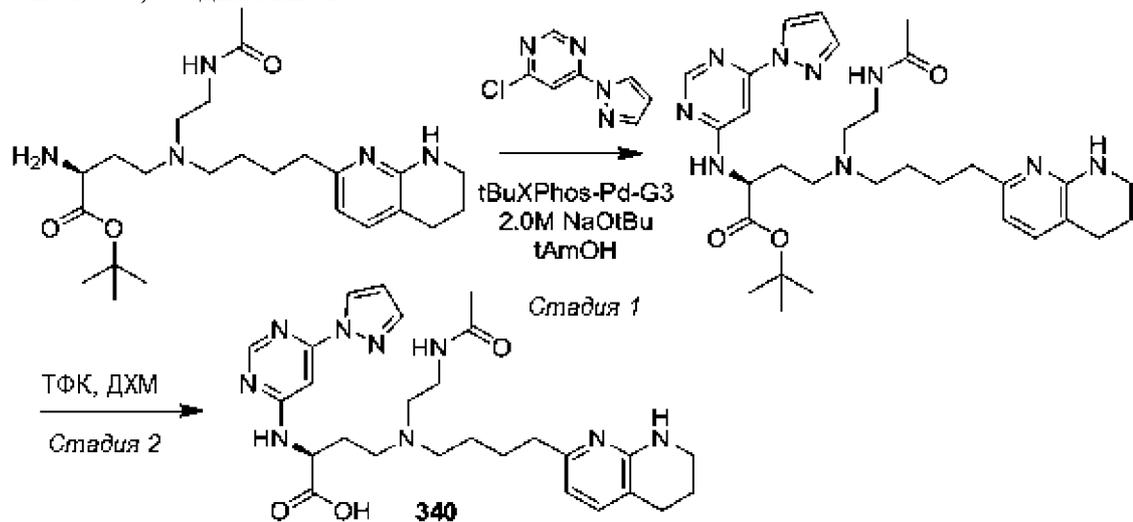
температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=548,2$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,28 (с, 2 H), 7,34 (д, $J=7,28$ Гц, 1 H), 6,49 (д, $J=7,50$ Гц, 1 H), 4,32 (т, $J=5,73$ Гц, 1 H), 3,48 (шс, 1 H), 3,32-3,51 (м, 3 H), 2,76-2,91 (м, 3 H), 2,73 (шт, $J=6,17$ Гц, 3 H), 2,65 (шт, $J=7,39$ Гц, 2 H), 2,60-2,68 (м, 1 H), 2,60-2,92 (м, 1 H), 2,15 (шд, $J=3,09$ Гц, 2 H), 1,92 (с, 3 H), 1,87 (к, $J=5,79$ Гц, 2 H), 1,69-1,84 (м, 2 H), 1,58-1,69 (м, 1 H), 1,58-1,69 (м, 1 H).

Соединение 337: (S)-2-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 338: (S)-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 339: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Схема 37, соединение 340:



Стадия 1: (S)-трет-бутил-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат: К смеси (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутаноата (150 мг, 335 мкмоль) и 4-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидина (50 мг, 279 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли t-BuONa (279 мкл, 558 мкмоль), затем t-BuXPhos-Pd-G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=592,5$ ($M+H$)⁺.

Стадия 2: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: (S)-трет-бутил-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-

4-ил)амино)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат (148 мг, 249 мкмоль) растворяли в 3:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=536,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 14,23 (шс, 1 H), 10,63 (шс, 1 H), 8,55 (д, J=2,44 Гц, 1 H), 8,41 (д, J=0,73 Гц, 1 H), 8,31 (шс, 2 H), 8,07 (шс, 1 H), 7,86 (д, J=0,98 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 7,08-7,13 (м, 1 H), 6,63 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,57 (дд, J=2,57, 1,71 Гц, 1 H), 4,63 (шс, 1 H), 3,43 (шд, J=4,77 Гц, 4 H), 3,31 (шс, 1 H), 3,16 (шс, 5 H), 2,63-2,78 (м, 4 H), 2,32 (шт, J=12,29 Гц, 1 H), 2,18 (шс, 1 H), 1,78-1,86 (м, 5 H), 1,66-1,76 (м, 4 H).

Соединение 341: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутаноата (100 мг, 223 мкмоль) и 6-хлор-N, N-диметилпиримидин-4-амина (29 мг, 186 мкмоль) в *t*-AmOH (2 мл) добавляли 2,0 М *t*-BuONa в ТГФ (186 мкл, 372 мкл), затем *t*BuXPhos-Pd-G3 (15 мг, 19 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 14 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=569,6$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 130 мг, 229 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (400 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=513,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,96 (с, 1 H), 7,76 (шс, 1 H), 6,93-7,12 (м, 1 H), 6,71 (шс, 1 H), 6,55 (шс, 1 H), 6,25 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 5,55 (шс, 1 H), 4,26 (шс, 1 H), 3,22 (шд, J=5,38 Гц, 2 H), 3,10-3,14 (м, 2 H), 2,93 (с, 6 H), 2,54-2,68 (м, 5 H), 2,33-2,45 (м, 3 H), 1,67-1,96 (м, 7 H), 1,48-1,60 (м, 2 H), 1,31-1,47 (м, 2 H).

Соединение 342: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 4-фтор-2-(трифторметил)пиримидина (76 мг, 460 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=538,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,09 (шс, 1 H), 7,24-7,34 (м, 1 H),

6,71 (шс, 1 Н), 6,45 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 4,58 (шс, 1 Н), 3,32-3,43 (м, 3 Н), 3,32-3,44 (м, 1 Н), 2,84 (шс, 1 Н), 2,73 (шд, J=5,51 Гц, 6 Н), 2,47-2,66 (м, 1 Н), 2,62 (шт, J=7,50 Гц, 2 Н), 2,19 (шс, 1 Н), 2,02-2,14 (м, 1 Н), 1,81-1,94 (м, 5 Н), 1,71 (шс, 2 Н), 1,52-1,65 (м, 2 Н).

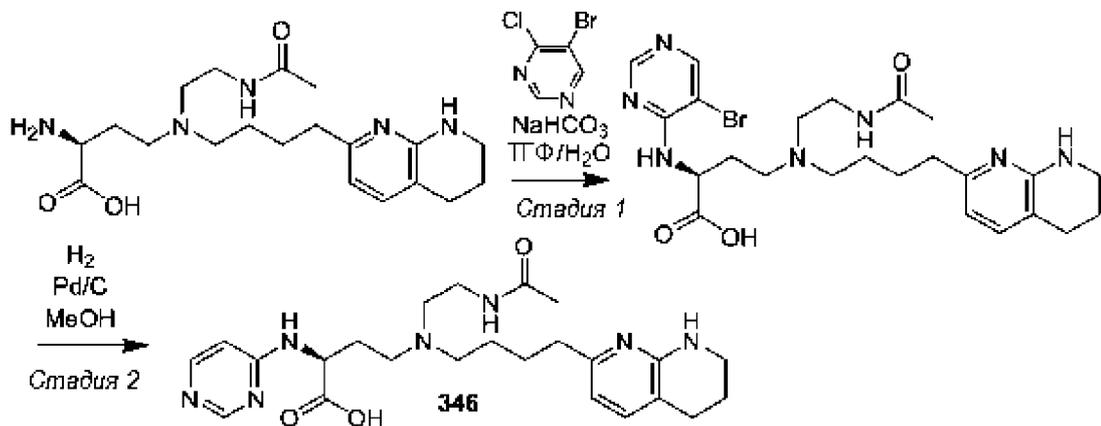
Соединение 343: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 5-циклопропил-2-фторпиримидина (64 мг, 460 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=510,3 (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,06 (с, 2 Н), 7,27 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 6,44 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 4,32 (т, J=5,73 Гц, 1 Н), 3,34-3,44 (м, 3 Н), 3,22-3,30 (м, 1 Н), 2,78-2,86 (м, 1 Н), 2,78-2,89 (м, 1 Н), 2,66-2,77 (м, 5 Н), 2,56-2,65 (м, 3 Н), 2,05-2,25 (м, 2 Н), 1,92 (с, 3 Н), 1,81-1,90 (м, 2 Н), 1,66-1,79 (м, 3 Н), 1,52-1,64 (м, 2 Н), 0,85-0,97 (м, 2 Н), 0,53-0,64 (м, 2 Н).

Соединение 344: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутаноата (100 мг, 223 мкмоль) и 4-(трет-бутил)-6-хлорпиримидина (32 мг, 186 мкмоль) в t-AmOH (2 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (186 мкл, 372 мкмоль) и tBuXPhos-Pd-G3 (15 мг, 19 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 14 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): m/z=582,5 (M+N)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 130 мг, 223 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл), добавляли ТФК (400 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=526,3 (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,35 (с, 1 Н), 7,72 (шт, J=5,18 Гц, 1 Н), 7,36 (шс, 1 Н), 7,04 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 6,57 (шд, J=11,69 Гц, 2 Н), 6,24 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 4,38 (шс, 1 Н), 3,23 (шд, J=5,07 Гц, 3 Н), 3,05-3,18 (м, 2 Н), 2,52-2,72 (м, 6 Н), 2,32-2,49 (м, 4 Н), 1,67-1,99 (м, 7 Н), 1,49-1,64 (м, 2 Н), 1,39 (дт, J=13,89, 6,73 Гц, 2 Н), 1,20 (с, 9 Н).

Соединение 345: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутаноата (100 мг, 223 мкмоль) и 4-хлор-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (31 мг, 186 мкмоль) в t-AmOH (2 мл)

добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (186 мкл, 372 мкмоль), tBuXPhos-Pd-G3 (15 мг, 19 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 14 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=579,5$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 130 мг, 225 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (500 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=523,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 13,95-14,35 (м, 1 H), 10,36-10,81 (м, 1 H), 8,22-8,45 (м, 2 H), 8,04 (шс, 1 H), 7,60 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,40 (шс, 1 H), 7,00-7,13 (м, 1 H), 6,63 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,94 (шс, 1 H), 3,80 (с, 3 H), 3,40-3,47 (м, 6 H), 3,10-3,27 (м, 4 H), 2,64-2,81 (м, 4 H), 2,27-2,46 (м, 2 H), 1,63-1,88 (м, 9 H).

Схема 38, соединение 346:



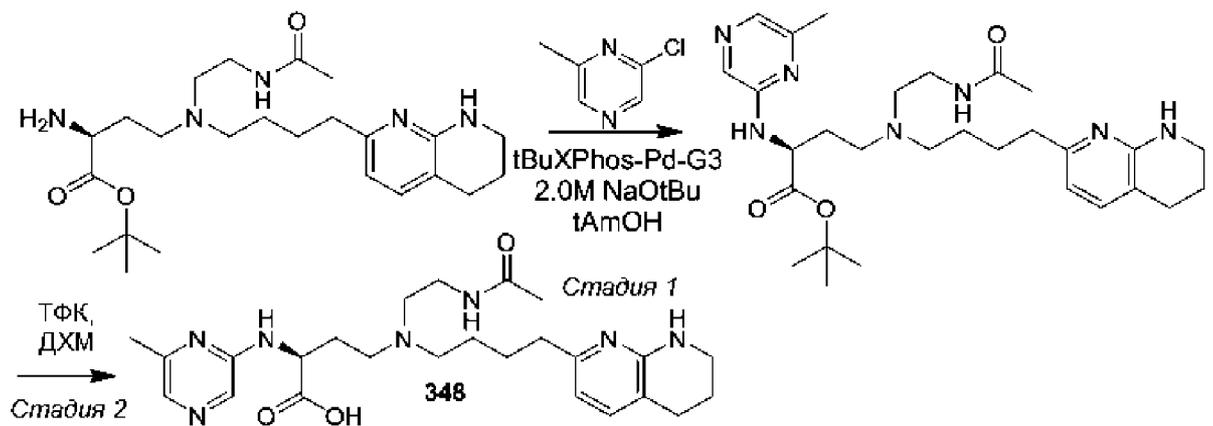
Стадия 1: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутановой кислоты (200 мг, 511 мкмоль) и 5-бром-4-хлорпиримидина (109 мг, 562 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (215 мг, 2,55 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=548,3$ (M+H)⁺.

Стадия 2: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота: К смеси (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 364,65 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли 20% мас. Pd/C (200 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 3 часов, и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный

остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=470,2$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,37 (шс, 1 H), 8,04 (шс, 1 H), 7,34 (д, $J=7,34$ Гц, 1 H), 6,59 (шс, 1 H), 6,48 (д, $J=7,34$ Гц, 1 H), 4,49 (шс, 1 H), 3,34-3,48 (м, 4 H), 2,59-3,06 (м, 10 H), 2,06-2,26 (м, 2 H), 1,83-1,98 (м, 5 H), 1,59-1,81 (м, 4 H).

Соединение 347: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутановой кислоты (150 мг, 350 мкмоль) а *i*-PrOH (3 мл) добавляли 3-хлорпиразин-2-карбонитрил (54 мг, 386 мкмоль) т DIPEA (305 мкл, 1,75 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=495,2$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,25 (д, $J=2,43$ Гц, 1 H), 7,87 (д, $J=2,43$ Гц, 1 H), 7,37 (д, $J=7,28$ Гц, 1 H), 6,50 (д, $J=7,28$ Гц, 1 H), 4,49 (т, $J=5,07$ Гц, 1 H), 3,33-3,49 (м, 4 H), 2,64-2,88 (м, 10 H), 2,25 (к, $J=5,44$ Гц, 2 H), 1,85-1,96 (м, 5 H), 1,50-1,81 (м, 4 H).

Схема 39, соединение 348:

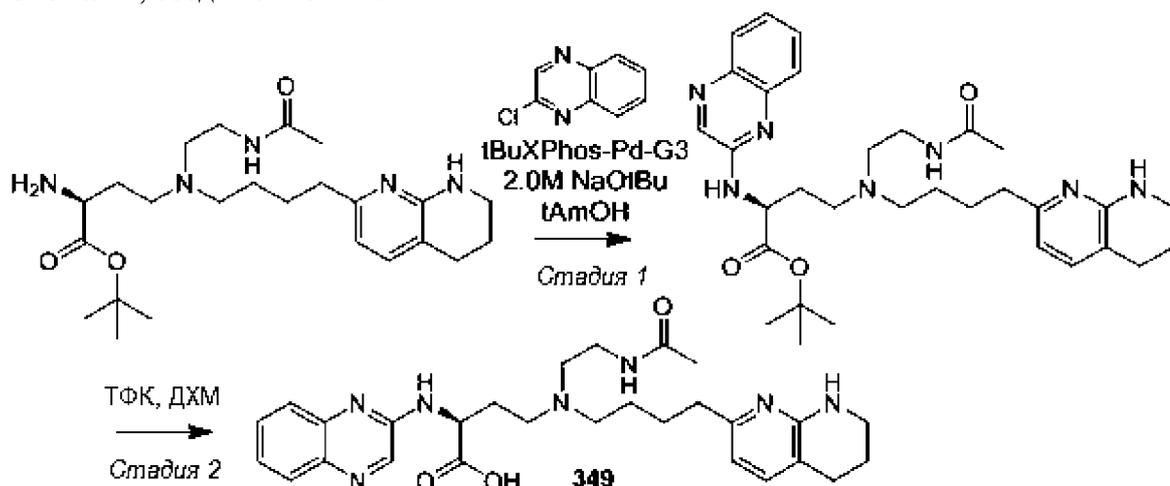


Стадия 1: (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилпиразин-2-ил)амино)бутаноат: К смеси ((S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутаноата (150 мг, 335 мкмоль) и 2-хлор-6-метилпиримидина (36 мг, 279 мкмоль) в *t*-AmOH (2 мл) добавляли 2,0 М *t*-BuONa в ТГФ (279 мкл, 558 мкмоль), затем *t*-BuXphos Pd G3 (22 мг, 28 мкмоль)) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=540,1$ ($M+H$)⁺.

Стадия 2: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота: (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-

метилпиперазин-2-ил)амино)бутаноат (200 мг, 371 мкмоль) растворяли в 3:1 смеси ДХМ/ТФК=3 : 1 (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=484,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,81 (с, 1 H), 7,74 (шт, J=5,38 Гц, 1 H), 7,56 (с, 1 H), 6,99-7,06 (м, 2 H), 6,51 (шс, 1 H), 6,24 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,27 (к, J=6,11 Гц, 1 H), 3,22-3,25 (м, 2 H), 3,09-3,16 (м, 2 H), 2,51-2,84 (м, 7 H), 2,44-2,49 (м, 1 H), 2,36-2,43 (м, 2 H), 2,20 (с, 3 H), 1,92 (дт, J=13,33, 6,79 Гц, 1 H), 1,79-1,85 (м, 1 H), 1,71-1,79 (м, 5 H), 1,53 (к, J=7,27 Гц, 2 H), 1,35-1,45 (м, 2 H).

Схема 40, соединение 349:

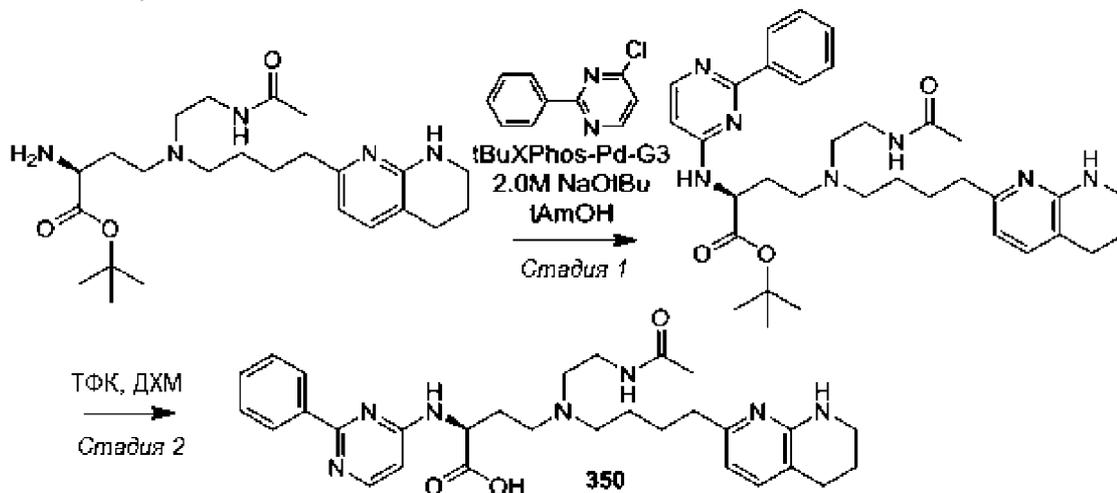


Стадия 1: **(S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутаноат**: К смеси ((S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутаноата (150 мг, 335 мкмоль) и 2-хлорхиноксалина (46 мг, 279 мкмоль) в *t*-AmOH (2 мл) добавляли 2,0 М *t*-BuONa (279 мкл, 558 мкмоль), затем *t*-BuXphos Pd G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=576,1$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутановая кислота**: ((S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутаноат (200 мг, 347 мкмоль) растворяли в 3:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 520,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,44 (с, 1 H), 7,86 (шс, 1 H), 7,74 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 7,66 (шд, J=7,06 Гц, 1 H), 7,47-7,53 (м, 2 H), 7,30 (ддд, J=8,16, 5,62, 2,54 Гц, 1 H), 6,98 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,48 (шс, 1 H), 6,19 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,35-4,43 (м,

1 H), 3,22 (шд, J=5,07 Гц, 2 H), 3,10-3,15 (м, 2 H), 2,52-2,71 (м, 7 H), 2,33-2,48 (м, 3 H), 1,86-2,05 (м, 2 H), 1,71-1,77 (м, 5 H), 1,48-1,59 (м, 2 H), 1,34-1,46 (м, 2 H).

Схема 41, соединение 350:



Стадия 1: **(S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутаноат:** К смеси (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутаноата (150 мг, 335 мкмоль) и 4-хлор-2-фенилпиримидина (53 мг, 279 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (279 мкл, 558 мкмоль), затем t-BuXphos Pd (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=602,5 (M+H)⁺.

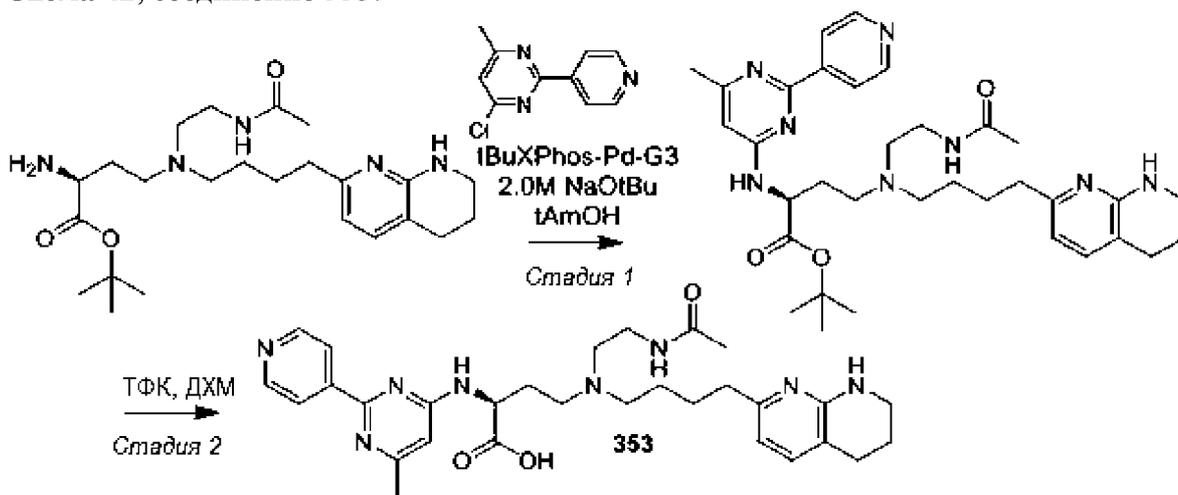
Стадия 2: **(S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутаноат (150 мг, 249 мкмоль) растворяли в смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=546,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,27-8,35 (м, 2 H), 8,14-8,20 (м, 1 H), 7,73 (шс, 1 H), 7,62 (шс, 1 H), 7,44 (шд, J=3,55 Гц, 3 H), 6,99 (шд, J=7,21 Гц, 1 H), 6,39-6,61 (м, 2 H), 6,21 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,50 (шс, 1 H), 3,01-3,25 (м, 4 H), 2,66 (шдд, J=13,39, 6,66 Гц, 2 H), 2,58 (шт, J=5,75 Гц, 4 H), 2,31-2,43 (м, 2 H), 1,86-2,05 (м, 2 H), 1,71-1,78 (м, 5 H), 1,33-1,62 (м, 6 H).

Соединение 351: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 352: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая

кислота: К смеси (S)-4-((2-ацетидаминоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-бромпиридин-4-ил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 171 мкмоль) в 3:1 смеси диоксан/ H_2O (2 мл) добавляли K_2CO_3 (71 мг, 513 мкмоль) и фенилбороновую кислоту (31 мг, 256 мкмоль), затем $Pd(dppf)Cl_2$ (13 мг, 17 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=546,3$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. δ м.д. 8,85 (с, 1 H), 8,22 (с, 1 H), 7,61 (с, 6 H), 6,66 (д, $J=7,34$ Гц, 1 H), 5,14 (штг, $J=6,24$ Гц, 1 H), 3,33-3,60 (м, 10 H), 2,73-2,88 (м, 4 H), 2,57 (шс, 1 H), 2,39 (шд, $J=7,09$ Гц, 1 H), 1,94-2,10 (м, 5 H), 1,83 (шс, 4 H).

Схема 42, соединение 353:



Стадия 1: (S)-трет-бутил-4-((2-ацетидаминоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутаноат:

К смеси ((S)-трет-бутил-4-((2-ацетидаминоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутаноата (150 мг, 335 мкмоль) и 4-хлор-6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидина (57 мг, 279 мкмоль) в *t*-AmOH (2 мл) добавляли 2,0 М *t*-BuONa в ТГФ (279 мкл, 558 мкмоль), затем *t*-BuXphos Pd G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=617,2$ ($M+H$)⁺.

Стадия 2: (S)-4-((2-ацетидаминоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая

кислота: (S)-трет-бутил-4-((2-ацетидаминоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутаноат (200 мг, 324 мкмоль) растворяли в 3:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 561,2$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400

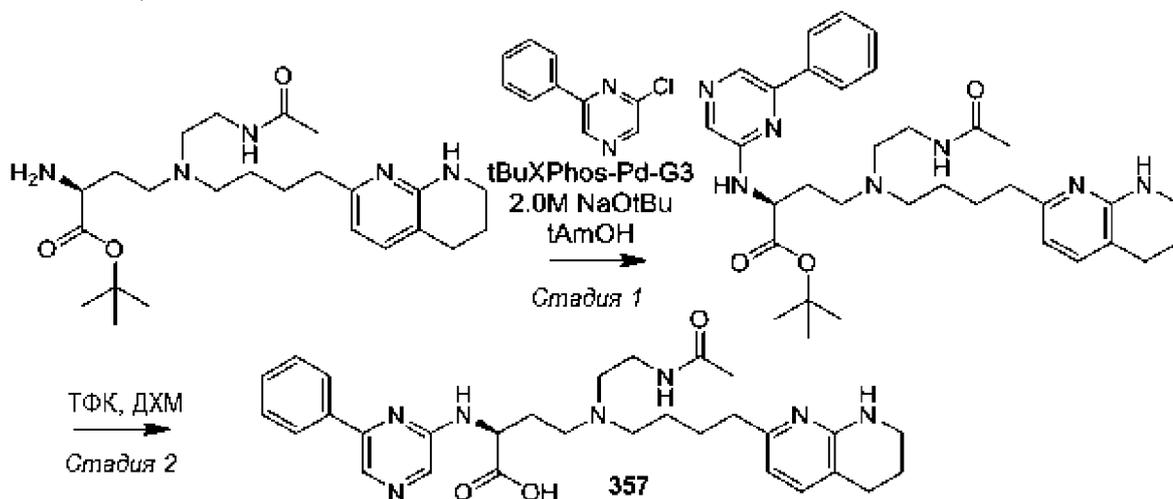
МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,66 (д, $J=5,87$ Гц, 2 Н), 8,13-8,19 (м, 2 Н), 7,73 (шс, 1 Н), 7,64 (шс, 1 Н), 6,97-7,05 (м, 1 Н), 6,50 (шс, 2 Н), 6,20 (д, $J=7,21$ Гц, 1 Н), 4,51 (шс, 1 Н), 3,20-3,24 (м, 2 Н), 3,11-3,18 (м, 2 Н), 2,51-2,80 (м, 8 Н), 2,39 (шт, $J=7,34$ Гц, 2 Н), 2,32 (с, 3 Н), 1,99 (дк, $J=13,66$, 6,73 Гц, 1 Н), 1,84-1,94 (м, 1 Н), 1,68-1,79 (м, 5 Н), 1,49-1,59 (м, 2 Н), 1,36-1,46 (м, 2 Н).

Соединение 354: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутановой кислоты (200 мг, 511 мкмоль) и 7-хлор-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидина (95 мг, 562 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли $NaHCO_3$ (215 мг, 2,55 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 2 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=524,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,62 (шс, 1 Н), 8,50 (с, 1 Н), 7,60 (д, $J=7,34$ Гц, 1 Н), 6,67 (д, $J=7,34$ Гц, 1 Н), 5,07 (шдд, $J=8,31$, 5,26 Гц, 1 Н), 4,10 (с, 3 Н), 3,60 (шт, $J=5,69$ Гц, 3 Н), 3,45-3,55 (м, 3 Н), 3,33-3,44 (м, 4 Н), 2,77-2,89 (м, 4 Н), 2,61-2,74 (м, 1 Н), 2,56 (шс, 1 Н), 1,75-2,10 (м, 9 Н).

Соединение 355: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 356: (S)-2-([4,4'-бипиридин]-2-иламино)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Схема 43, соединение 357:



Стадия 1: (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)амино)бутаноат: К смеси ((S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутаноата (150 мг, 335 мкмоль) и 2-хлор-6-фенилпиридина (53 мг, 279 мкмоль) в $t-AmOH$ (3 мл) добавляли 2,0 М $t-BuONa$ (279 мкл, 558 мкмоль), затем $t-BuXphos Pd G3$ (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с

получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=602,5$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота:** (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутаноат (200 мг, 371 мкмоль) растворяли в 5:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 546,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,31 (с, 1 H), 8,02 (шс, 3 H), 7,74 (шс, 1 H), 7,33-7,50 (м, 4 H), 6,99 (шд, J=7,21 Гц, 1 H), 6,50 (шс, 1 H), 6,20 (шд, J=7,09 Гц, 1 H), 4,38 (шд, J=5,99 Гц, 1 H), 3,21 (шс, 2 H), 3,14 (шс, 2 H), 2,52-2,80 (м, 8 H), 2,33-2,43 (м, 2 H), 1,83-2,08 (м, 2 H), 1,68-1,81 (м, 5 H), 1,53 (шд, J=7,09 Гц, 4 H).

Соединение 358: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 359: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 360: (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (334 мкл, 1,92 ммоль), затем 4-хлор-2-(пиридин-3-ил)хиназолин (102 мг, 421 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 M водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=597,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,79 (с, 1 H), 9,38 (шд, J=7,45 Гц, 1 H), 9,07 (д, J=5,70 Гц, 1 H), 8,64 (т, J=8,11 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=8,11, 5,48 Гц, 1 H), 8,06-8,15 (м, 2 H), 7,87 (т, J=6,80 Гц, 1 H), 7,58 (шс, 1 H), 6,64 (т, J=7,45 Гц, 1 H), 5,44 (шд, J=7,89 Гц, 1 H), 3,47-3,62 (м, 6 H), 3,33-3,40 (м, 4 H), 2,54-2,85 (м, 6 H), 1,92-1,99 (м, 5 H), 1,74-1,90 (м, 4 H).

Соединение 361: 4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 362: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 2-

хлорпиримидин-5-карбонитрила (59 мг, 421 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=495,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,33-8,76 (м, 2 H), 7,34 (д, J=7,02 Гц, 1 H), 6,47 (д, J=7,02 Гц, 1 H), 4,44-4,55 (м, 1 H), 3,69 (шд, J=9,65 Гц, 2 H), 3,37-3,46 (м, 2 H), 2,85-3,05 (м, 10 H), 2,72-2,77 (м, 2 H), 2,60-2,67 (м, 2 H), 2,04-2,28 (м, 2 H), 1,84-1,94 (м, 2 H), 1,60-1,80 (м, 4 H).

Соединение 363: 4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 364: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (40 мкл, 421 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=510,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, этанол-d₄) δ м.д. 8,35 (с, 1 H), 8,22 (с, 1 H), 7,28 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 6,41 (д, J=7,45 Гц, 1 H), 4,91-4,94 (м, 1 H), 3,60-3,71 (м, 1 H), 3,45-3,55 (м, 1 H), 3,32-3,39 (м, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 2,91-2,99 (м, 1 H), 2,88 (с, 3 H), 2,81 (шд, J=13,59 Гц, 1 H), 2,75 (шт, J=6,14 Гц, 2 H), 2,56-2,71 (м, 4 H), 2,24 (шд, J=4,82 Гц, 2 H), 1,87-2,01 (м, 1 H), 1,64-1,87 (м, 4 H), 1,50-1,62 (м, 1 H).

Соединение 365: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 5-бром-2-хлорпиримидина (89 мг, 460 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=548,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, этанол-d₄) δ м.д. 8,28 (с, 2 H), 7,30 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,45 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,36 (т, J=6,06 Гц, 1 H), 3,66-3,79 (м, 2 H), 3,36-3,42 (м, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 2,98 (шдд, J=13,78, 7,17 Гц, 2 H), 2,85-2,92 (м, 5 H), 2,73 (т, J=5,95 Гц, 2 H), 2,62 (шт, J=7,39 Гц, 2 H), 2,14-2,27 (м, 1 H), 2,01-2,12 (м, 1 H), 1,88 (к, J=5,90 Гц, 2 H), 1,70-1,80 (м, 2 H), 1,59-1,69 (м, 2 H).

Соединение 366: (S)-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

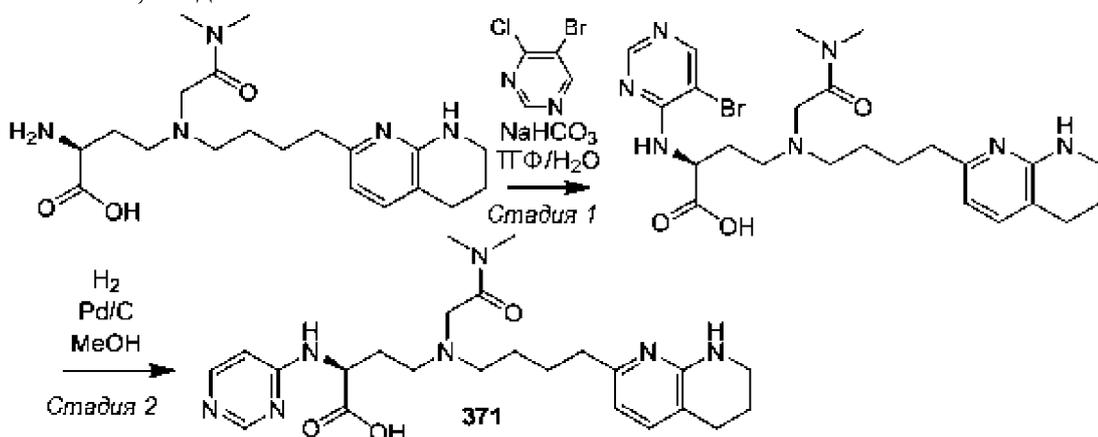
Соединение 367: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 368: 4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 369: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 5-циклопропил-2-фторпиримидина (64 мг, 460 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=510,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, этанол-d₄) δ м.д. 8,07 (с, 2 H), 7,20 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,39 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,33 (т, J=5,73 Гц, 1 H), 3,55-3,72 (м, 2 H), 3,35-3,40 (м, 2 H), 3,04 (с, 3 H), 2,92-3,00 (м, 1 H), 2,82-2,92 (м, 4 H), 2,78 (штг, J=7,17 Гц, 2 H), 2,71 (т, J=6,17 Гц, 2 H), 2,55 (т, J=7,50 Гц, 2 H), 2,15-2,27 (м, 1 H), 1,94-2,06 (м, 1 H), 1,87 (к, J=5,79 Гц, 2 H), 1,71-1,79 (м, 1 H), 1,62-1,71 (м, 2 H), 1,52-1,62 (м, 2 H), 0,84-0,97 (м, 2 H), 0,51-0,67 (м, 2 H).

Соединение 370: (S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Схема 44, соединение 371:



Стадия 1: (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая

кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 5-бром-4-хлорпиримидина (89 мг, 460 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (161 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 2 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=548,4 (M+H)⁺.

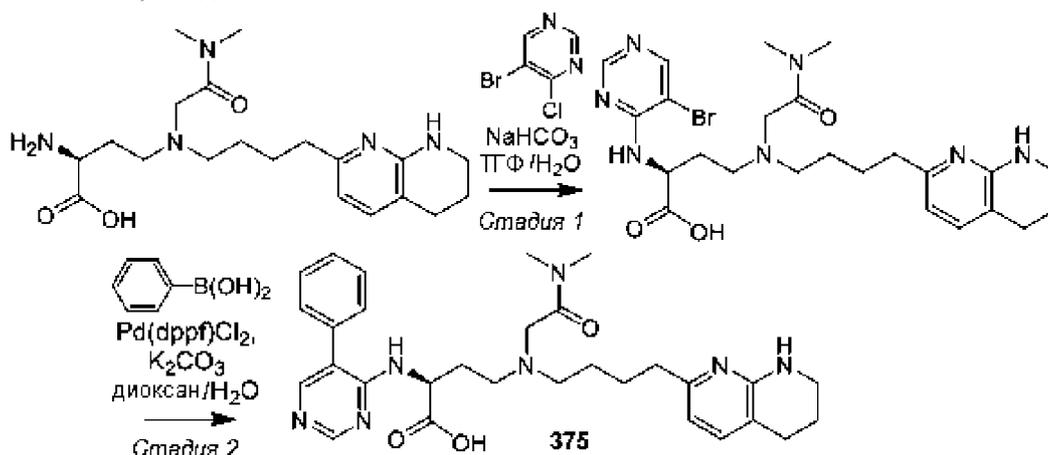
Стадия 2: (S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (210 мг, 383 мкмоль) в MeOH (4 мл) добавляли 10% мас. Pd/C (50 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 5 часов. Реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=470,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, этанол-d₄) δ м.д. 8,34 (с, 1 H), 7,91 (шс, 1 H), 7,26 (шд, J=7,06 Гц, 1 H), 6,58 (шс, 1 H), 6,42 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,54 (шс, 1 H), 3,58 (шд, J=15,66 Гц, 1 H), 3,34-3,46 (м, 3 H), 3,04 (с, 3 H), 2,85-2,92 (м, 4 H), 2,51-2,79 (м, 7 H), 2,16 (шс, 1 H), 2,05 (шд, J=5,95 Гц, 1 H), 1,87 (к, J=5,95 Гц, 2 H), 1,65-1,82 (м, 2 H), 1,47-1,65 (м, 2 H).

Соединение 372: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 511 мкмоль) и 3-хлорпиразин-2-карбонитрила (86 мг, 613 мкмоль) в i-PrOH (4 мл) добавляли DIPEA (445 мкл, 2,55 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 12 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=495,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,57 (с, 1 H), 8,85 (шд, J=7,72 Гц, 1 H), 8,56-8,65 (м, 1 H), 8,29 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 7,72-7,85 (м, 2 H), 7,45-7,54 (м, 2 H), 7,18 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,33 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 5,04 (т, J=5,51 Гц, 1 H), 3,68 (шд, J=15,66 Гц, 1 H), 3,50 (шд, J=15,21 Гц, 1 H), 3,11-3,25 (м, 2 H), 3,05 (шд, J=4,63 Гц, 1 H), 2,97 (с, 3 H), 2,86 (шдд, J=11,91, 5,73 Гц, 2 H), 2,78 (с, 3 H), 2,70-2,76 (м, 1 H), 2,50-2,68 (м, 4 H), 2,40 (шд, J=6,39 Гц, 1 H), 2,22-2,33 (м, 1 H), 1,50-1,92 (м, 6 H).

Соединение 373: (S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 374: (S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Схема 45, соединение 375:



Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 5-бром-4-хлорпиридина (89 мг, 460 мкмоль) в ТГФ (1,2 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли NaHCO₃ (160,93 мг, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 1 часа, и затем оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=548,4$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиридин-4-ил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (210 мг, 383 мкмоль) и фенилбороновой кислоты (56 мг, 459 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (28 мг, 38 мкмоль) и K₂CO₃ (106 мг, 766 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 100 °С в течение 2 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=546,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ м.д. 8,70 (с, 1 H), 8,10 (с, 1 H), 7,55-7,65 (м, 3 H), 7,49 (шд, J=7,58 Гц, 3 H), 6,53 (д, J=7,46 Гц, 1 H), 4,77-4,78 (м, 1 H), 4,13-4,28 (м, 2 H), 3,35-3,45 (м, 3 H), 3,18-3,31 (м, 3 H), 2,84-2,99 (м, 6 H), 2,62-2,79 (м, 4 H), 2,41 (шс, 1 H), 2,19 (шс, 1 H), 1,85 (к, J=5,81 Гц, 2 H), 1,70 (шс, 4 H).

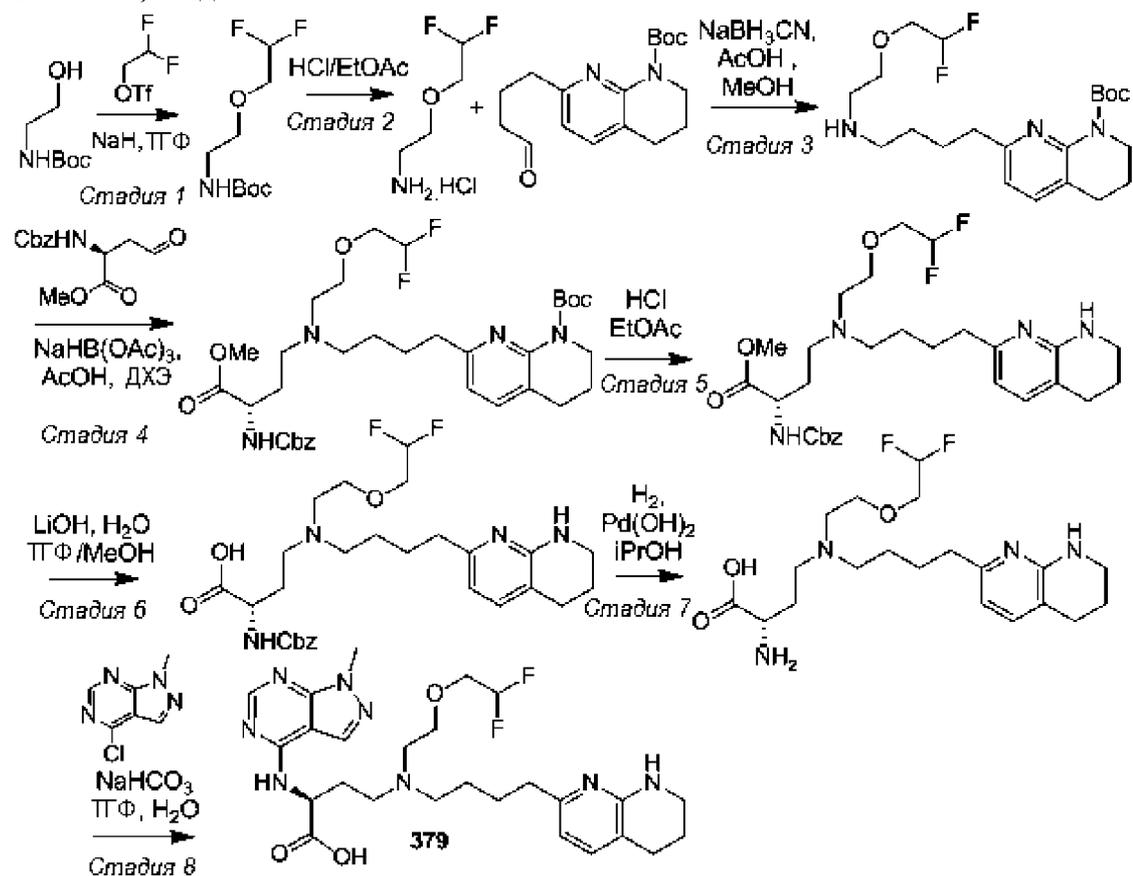
Соединение 376: (S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиридин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 377: (S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-

(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 383 мкмоль) и 4-хлор-2-(3-пиридил)хиназолина (102 мг, 421 мкмоль) в DMA (4 мл) добавляли DIPEA (334 мкл, 1,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 12 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=597,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, этанол-d₄) δ м.д. 9,57 (с, 1 H), 8,85 (шд, J=7,72 Гц, 1 H), 8,56-8,65 (м, 1 H), 8,29 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 7,72-7,85 (м, 2 H), 7,45-7,54 (м, 2 H), 7,18 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,33 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 5,04 (т, J=5,51 Гц, 1 H), 3,68 (шд, J=15,66 Гц, 1 H), 3,50 (шд, J=15,21 Гц, 1 H), 3,11-3,25 (м, 2 H), 3,05 (шд, J=4,63 Гц, 1 H), 2,97 (с, 3 H), 2,86 (шдд, J=11,91, 5,73 Гц, 2 H), 2,78 (с, 3 H), 2,70-2,76 (м, 1 H), 2,50-2,68 (м, 4 H), 2,40 (шд, J=6,39 Гц, 1 H), 2,22-2,33 (м, 1 H), 1,50-1,92 (м, 6 H).

Соединение 378: (S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Схема 46, соединение 379:



Стадия 1: *трет-бутил-(2-(2,2-дифторэтокс)этил)карбамат*: К раствору трет-бутил-(2-гидроксиэтил)карбамата (15 г, 93,05 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли 60% мас. дисперсию NaH в минеральном масле (8,19 г, 204,72 ммоль) при -10 °С и перемешивали полученную смесь в течение 30 минут, после чего по каплям добавляли раствор 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната (19,92 г, 93,05 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -10 °С.

Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа и затем разбавляли водой, и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: **2-(2,2-дифторэтокси)этанамин гидрохлорид**: трет-бутил-(2-(2,2-дифторэтокси)этил)карбамат (20 г, 88,80 ммоль) растворяли в 4 М растворе HCl в EtOAc (111 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: **трет-бутил-7-(4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат**: К раствору 2-(2,2-дифторэтокси)этанамин гидрохлорида (11,94 г, 73,92 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли HOAc (5,64 мл, 98,56 ммоль), NaBH₃CN (6,19 г, 98,56 ммоль), затем добавляли раствор трет-бутил-7-(4-оксобутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (15 г, 49,28 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали in vacuo и затем разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали полученную смесь EtOAc, и сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=414,4 (M+H)⁺.

Стадия 4: **(S)-трет-бутил-7-(4-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)-(2-(2,2-дифторэтокси)этил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат**: К смеси трет-бутил-7-(4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (19 г, 32,16 ммоль) и (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата (8,53 г, 32,16 ммоль) в ДХЭ (200 мл) добавляли AcOH (2,76 мл, 48,25 ммоль) при 0 °С, добавляли NaBH(OAc)₃ (10,23 г, 48,25 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток растворяли в смеси ДХМ и насыщенного водного раствора NaHCO₃ и разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ и сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле. ЖХМС (ИЭР+): m/z=663,5 (M+H)⁺.

Стадия 5: **(S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат**: (S)-трет-бутил-7-(4-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутил)-(2-(2,2-дифторэтокси)этил)амино)бутил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (3,5 г, 5,28 ммоль) растворяли в 4 М растворе HCl в EtOAc (13,20 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 8

часов, и затем выливали в воду, доводили до pH=8, добавляя 1 М NaOH, и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=563,4 (M+H)⁺.

Стадия 6: **(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К смеси (S)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (2,8 г, 4,98 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H₂O (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли LiOH·H₂O (418 мг, 9,95 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=549,4 (M+H)⁺.

Стадия 7: **(S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К раствору гидрохлорида (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (3 г, 5,13 ммоль) в i-PrOH (30 мл) добавляли 20% мас. Pd(OH)₂/C (720 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 3 часов, и затем отфильтровывали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=415,4 (M+H)⁺.

Стадия 8: **(S)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота**: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 333 мкмоль) в ТГФ (1,6 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли NaHCO₃ (140 мг, 1,66 ммоль), затем 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (62 мг, 366 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=547,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,56 (с, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 7,59 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,65 (д, J=7,46 Гц, 1 H), 5,85-6,16 (м, 1 H), 5,07 (шдд, J=8,01, 5,32 Гц, 1 H), 4,08 (с, 3 H), 3,94-4,03 (м, 2 H), 3,78 (тд, J=14,73, 3,67 Гц, 2 H), 3,49-3,64 (м, 5 H), 3,32-3,40 (м, 3 H), 2,74-2,88 (м, 4 H), 2,46-2,73 (м, 2 H), 1,75-1,99 (м, 6 H).

Соединение 380: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 381: (S)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-

ил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 333 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (56 мг, 665 мкмоль), затем 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (91 мг, 499 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 6 часов, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=561,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,62 (с, 2 H), 7,59 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,64 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 5,84-6,17 (м, 1 H), 4,77 (дд, J=8,50, 5,07 Гц, 1 H), 3,96 (шд, J=4,40 Гц, 2 H), 3,78 (шт, J=14,37 Гц, 2 H), 3,44-3,55 (м, 5 H), 3,32-3,44 (м, 3 H), 2,72-2,88 (м, 4 H), 2,44-2,56 (м, 1 H), 2,24-2,38 (м, 1 H), 1,73-2,00 (м, 6 H).

Соединение 382: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 333 мкмоль) в ТГФ (1,6 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли NaHCO₃ (140 мг, 1,66 ммоль), и затем 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (57 мг, 366 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=533,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,87 (с, 1 H), 8,65 (с, 1 H), 7,59 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,65 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,84-6,15 (м, 1 H), 5,26 (дд, J=8,68, 5,26 Гц, 1 H), 3,97 (шс, 2 H), 3,77 (тд, J=14,79, 3,55 Гц, 2 H), 3,47-3,54 (м, 5 H), 3,33-3,39 (м, 3 H), 2,76-2,85 (м, 4 H), 2,43-2,69 (м, 2 H), 1,77-1,99 (м, 6 H).

Соединение 383: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 333 мкмоль) в ТГФ (1,6 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли NaHCO₃ (140 мг, 1,66 ммоль) и затем 5-бром-2-фторпиримидин (65 мг, 366 мкмоль), и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=571,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,41 (с, 2 H), 7,60 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,64 (д, J=7,46 Гц, 1 H), 5,80-6,22 (м, 1 H), 4,64 (дд, J=8,62, 5,07 Гц, 1 H), 3,95 (шт, J=4,65 Гц, 2 H), 3,78 (тд, J=14,67, 1,83 Гц, 2 H), 3,47-3,55 (м, 4 H), 3,32-3,46 (м, 3 H), 3,25-3,30 (м, 1 H), 2,75-2,86 (м, 4 H), 2,41-2,52 (м, 1 H), 2,21-2,34 (м, 1 H), 1,96 (дт, J=11,77, 6,04 Гц, 2 H), 1,80 (шд, J=2,81 Гц, 4 H).

Соединение 384: (S)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 332 мкмоль) в ТГФ (1,6 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли NaHCO₃ (140 мг, 1,66 ммоль) и затем 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин (67 мг, 366 мкмоль), и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=561,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,25 (шд, J=6,11 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,88 (д, J=6,11 Гц, 1 H), 6,64 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,82-6,17 (м, 1 H), 4,83 (шс, 1 H), 3,95 (шс, 2 H), 3,77 (тд, J=14,70, 3,61 Гц, 2 H), 3,45-3,57 (м, 5 H), 3,32-3,45 (м, 3 H), 2,72-2,90 (м, 4 H), 2,43-2,56 (м, 1 H), 2,25-2,40 (м, 1 H), 1,70-2,03 (м, 6 H).

Соединение 385: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 386: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-3-иламино)бутановая кислота.

Соединение 387: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 388: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 389: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 390: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 391: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 392: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 393: (S)-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 394: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 395: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 396: 2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 397: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота.

Соединение 398: (S)-2-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 399: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 400: (S)-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 401: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 402: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 403: (S)-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 404: 2-((6-(1H-пирозол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 405: 4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 406: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метоксипиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 407: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 408: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 409: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 410: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 411: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 412: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 413: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 414: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 415: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 416: (S)-2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 417: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 418: (S)-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 419: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 420: (S)-2-((9H-пурин-6-ил)амино)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 421: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 422: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 423: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 424: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индол-3-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 425: (R)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 426: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 427: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-3-иламино)бутановая кислота.

Соединение 428: (S)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 429: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 430: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 431: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 432: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 433: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 434: (S)-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 435: (S)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 436: (S)-2-((6-метилпиразин-2-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 437: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 438: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота.

Соединение 439: (S)-2-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 440: (S)-2-((7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 441: (S)-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 442: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 443: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 444: (S)-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 445: (S)-2-((6-(1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 446: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 447: (S)-2-((5-метоксипиразин-2-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 448: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 449: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 450: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 451: (S)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 452: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 453: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 454: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 455: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 456: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 457: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 458: (S)-2-((9H-пурин-6-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 459: (S)-2-((1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 460: (S)-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 461: (S)-2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 462: (S)-2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 463: (S)-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 464: (S)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 465: (S)-2-((1-метил-1H-индол-3-ил)амино)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 466: (S)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 467: (S)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-3-иламино)бутановая кислота.

Соединение 468: (S)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 469: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 470: (S)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 471: (S)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 472: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 473: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 474: (S)-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 475: (S)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 476: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 477: (S)-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 478: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 479: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 480: (S)-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 481: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 482: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 483: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота.

Соединение 484: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 485: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилпиперазин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 486: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиперазин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 487: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиперазин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 488: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 489: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиримидин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 490: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиримидин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 491: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 492: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 493: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 494: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метоксипиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 495: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 496: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 497: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 498: (S)-2-((9H-пурин-6-ил)амино)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 499: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 500: (S)-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 501: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 502: (S)-2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 503: (S)-4-((2-((5-фторпиримидин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пирозол-5-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 504: (S)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 505: (S)-4-((2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индол-3-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 506: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 507: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-3-иламино)бутановая кислота.

Соединение 508: (S)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 509: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 510: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 511: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 512: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 513: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 514: (S)-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 515: (S)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 516: (S)-2-((6-метилпиразин-2-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 517: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 518: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пириимидин-4-иламино)бутановая кислота.

Соединение 519: (S)-2-((5-фторпириимидин-2-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 520: (S)-2-((7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 521: (S)-2-((6-(трет-бутил)пириимидин-4-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 522: (S)-2-((5-циклопропилпириимидин-2-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 523: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(трифторметил)пириимидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 524: (S)-2-((6-(диметиламино)пириимидин-4-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 525: (S)-2-((6-(1Н-пирозол-1-ил)пириимидин-4-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 526: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 527: (S)-2-((5-метоксипирозин-2-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 528: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпириимидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 529: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпириимидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 530: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 531: (S)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 532: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 533: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 534: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 535: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 536: (S)-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 537: (S)-2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 538: (S)-2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 539: (S)-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 540: (S)-2-((1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 541: (S)-2-((9H-пурин-6-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 542: (S)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 543: (S)-4-((2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 544: (S)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 545: (S)-2-((1-метил-1H-индол-3-ил)амино)-4-((2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 546: (S)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 547: (S)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-3-иламино)бутановая кислота.

Соединение 548: (S)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 549: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 550: (S)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 551: (S)-2-(пиридин-2-иламино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 552: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 553: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 554: (S)-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 555: (S)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 556: (S)-2-((6-метилпиразин-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 557: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 558: (S)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота.

Соединение 559: (S)-2-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 560: (S)-2-((7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 561: (S)-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 562: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 563: (S)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 564: (S)-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 565: (S)-2-((6-(1Н-пирозол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 566: (S)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 567: (S)-2-((5-метоксипиразин-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 568: (S)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 569: (S)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 570: (S)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 571: (S)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 572: (S)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 573: (S)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 574: (S)-2-((5-фенилпиразин-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 575: (S)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 576: (S)-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 577: (S)-2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 578: (S)-2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 579: (S)-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 580: (S)-2-((1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 581: (S)-2-((9H-пурин-6-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 582: (S)-2-((5-фенилпиридин-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 583: (S)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 584: (S)-2-((1-метил-1H-индол-3-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 585: (S)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 586: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 587: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-3-иламино)бутановая кислота.

Соединение 588: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 589: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 590: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 591: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 592: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 593: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 594: (S)-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 595: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 596: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 597: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 598: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота.

Соединение 599: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 600: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 601: (S)-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 602: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 603: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 604: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 605: (S)-2-((6-(1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 606: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 607: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метоксипиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 608: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 609: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 610: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 611: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 612: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 613: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(пиридин-4-ил)пирозин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 614: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпирозин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 615: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпирозин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 616: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пирозол-5-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 617: (S)-2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 618: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 619: (S)-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 620: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 621: (S)-2-((9H-пурин-6-ил)амино)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 622: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 623: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 624: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 625: (S)-4-((2-(3,5-дифторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индол-3-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 626: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пирозол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 627: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-3-иламино)бутановая кислота.

Соединение 628: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 629: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 630: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 631: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 632: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 633: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 634: (S)-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 635: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 636: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 637: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 638: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиримидин-4-иламино)бутановая кислота.

Соединение 639: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 640: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 641: (S)-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 642: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 643: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 644: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 645: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 646: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутановая кислота.

Соединение 647: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метоксипиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 648: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 649: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 650: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 651: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 652: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 653: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-(пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 654: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиперазин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 655: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиперазин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 656: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 657: (S)-2-(бензо[d]оксазол-2-иламино)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 658: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 659: (S)-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 660: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 661: (S)-2-((9H-пурин-6-ил)амино)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота.

Соединение 662: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 663: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 664: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 665: (S)-4-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индол-3-ил)амино)бутановая кислота.

Соединение 666: (R)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ F с метил-(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутаноатом, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=493,3$. $[M+H]^+$, найдено 493,3.

Соединение 667: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(5-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)pentyl)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином и (S)-4-((2-метоксиэтил)-(5-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пентил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислотой, способ H с 4-хлор-2-метилхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=507,3$. $[M+H]^+$, найдено 507,3.

Соединение 668: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метоксиэтан-1-амином, способ H с 2-хлорхиноксалином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=493,3$. $[M+H]^+$, найдено 493,3.

Соединение 669: (2S)-2-(хиназолин-4-иламино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бутановая кислота.

Соединение 670: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 344 мкмоль) в DMA (3 мл) добавляли 4-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин (68 мг, 378 мкмоль) и DIPEA (299 мкл, 1,72 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 16 часов, и затем оставляли остывать до комнатной температуры, и затем доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=511,3$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,53 (д, J=2,57 Гц, 1 H), 8,34 (с, 1 H), 7,78 (д, J=1,10 Гц, 1 H), 7,20 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 7,00 (шс, 1 H), 6,54 (дд, J=1,71, 2,69 Гц, 1 H), 6,42 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,90 (шс, 1 H), 4,58 (т, J=5,07 Гц, 1 H), 4,43-4,49 (м, 1 H), 3,35-3,41 (м, 2 H), 2,80-3,19 (м, 6 H), 2,59-2,72 (м, 4 H), 1,94-2,31 (м, 4 H), 1,86 (к, J=5,90 Гц, 2 H), 1,63-1,79 (м, 4 H).

Соединение 671: (S)-4-((3,3-дифторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((3-фторпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 344 мкмоль) в DMA (3 мл) добавляли 4-хлор-2-(пиридин-3-ил)хиназолин (102 мг, 378 мкмоль) и DIPEA (299 мкл, 1,72 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 70 °С в течение 16 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой

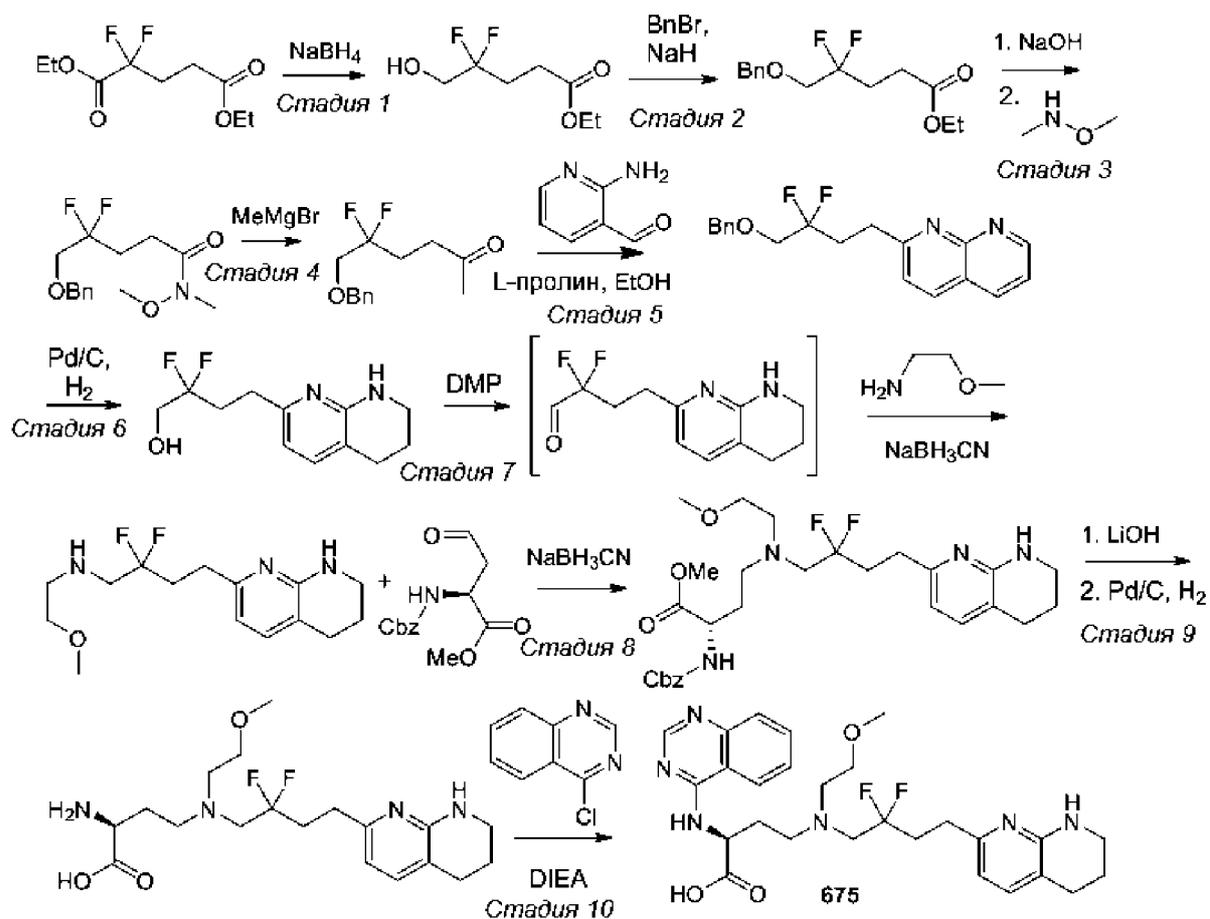
препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=572,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,57 (дд, J=0,73, 2,08 Гц, 1 H), 8,84 (тд, J=1,86, 8,01 Гц, 1 H), 8,63 (дд, J=1,59, 4,89 Гц, 1 H), 8,14 (д, J=7,70 Гц, 1 H), 7,77-7,90 (м, 2 H), 7,48-7,59 (м, 2 H), 7,16 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,36 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,90-4,93 (м, 1 H), 4,39-4,60 (м, 2 H), 3,23-3,32 (м, 3 H), 2,89-3,19 (м, 5 H), 2,55-2,66 (м, 4 H), 2,41-2,52 (м, 1 H), 2,27-2,39 (м, 1 H), 1,95-2,15 (м, 2 H), 1,71-1,85 (м, 6 H).

Соединение 672: (R)-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. В результате хирального СЖХ разделения примера 213. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=500,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,98 (с, 1 H), 7,19 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,40 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 5,60 (с, 1 H), 4,22 (шс, 1 H), 3,75 (шд, J=6,62 Гц, 1 H), 3,35-3,40 (м, 2 H), 3,33 (с, 3 H), 3,23-3,30 (м, 1 H), 3,07-3,16 (м, 3 H), 3,03 (с, 6 H), 2,93-3,01 (м, 2 H), 2,70 (т, J=6,17 Гц, 2 H), 2,54-2,62 (м, 2 H), 2,22-2,34 (м, 1 H), 2,01 (шдд, J=14,33, 5,07 Гц, 1 H), 1,87 (к, J=5,84 Гц, 2 H), 1,72 (шс, 4 H), 1,19 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

Соединение 673: (S)-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. В результате хирального СЖХ разделения примера 210. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=513,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,34 (с, 1 H), 7,21 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,61 (с, 1 H), 6,41 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,41 (шс, 1 H), 3,75 (шс, 1 H), 3,36-3,40 (м, 2 H), 3,33 (с, 3 H), 3,29-3,30 (м, 1 H), 2,90-3,19 (м, 5 H), 2,70 (т, J=6,17 Гц, 2 H), 2,55-2,63 (м, 2 H), 2,22-2,35 (м, 1 H), 2,06 (шдд, J=14,77, 5,51 Гц, 1 H), 1,87 (к, J=5,95 Гц, 2 H), 1,73 (шс, 4 H), 1,27 (с, 9 H), 1,19 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

Соединение 674: (R)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. В результате хирального СЖХ разделения примера 209. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=510,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,19 (с, 1 H), 7,53 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 7,12 (д, J=3,53 Гц, 1 H), 6,63 (д, J=3,31 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,74 (шд, J=6,39 Гц, 1 H), 3,90 (шс, 1 H), 3,79 (с, 3 H), 3,54-3,67 (м, 1 H), 3,47 (т, J=5,51 Гц, 2 H), 3,38 (шс, 1 H), 3,37 (с, 3 H), 3,35 (с, 1 H), 3,27 (шд, J=10,58 Гц, 1 H), 3,02-3,22 (м, 2 H), 2,69-2,85 (м, 4 H), 2,54 (шс, 1 H), 2,18 (шд, J=18,74 Гц, 1 H), 2,04 (с, 1 H), 1,85-1,97 (м, 4 H), 1,78 (шс, 1 H), 1,25 (д, J=5,95 Гц, 3 H).

Схема 47, соединение 675:



Стадия 1: **этил-4,4-дифтор-5-гидроксипентаноат**. При $0\text{ }^\circ\text{C}$ к раствору диэтил-2,2-дифторпентандиоата (1 г, 4,46 ммоль) в смеси ТГФ/метанол (6/4 мл) по частям добавляли боргидрид натрия (253 мг, 6,7 ммоль). После добавления смесь оставляли перемешиваться при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 минут; затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию гасили, добавляя раствор NH_4Cl ; экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором; сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением этил-4,4-дифтор-5-гидроксипентаноата (800 мг). ЖХМС (ИЭР+): $m/z=182,08$; $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 183,4.

Стадия 2: **этил-5-(бензилокси)-4,4-дифторпентаноат**. При $0\text{ }^\circ\text{C}$ к раствору этил-4,4-дифтор-5-гидроксипентаноата (800 мг, 4,4 ммоль) в ТГФ добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 264 мг, 6,6 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли бензилбромид (6,6 ммоль, 784 мкл); медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию гасили, добавляя раствор NH_4Cl ; экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором; сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением этил-5-(бензилокси)-4,4-дифторпентаноата (1,17 г, выход 97%).

Стадия 3: **5-(бензилокси)-4,4-дифтор-N-метокси-N-метилпентанамид**. К раствору этил-5-(бензилокси)-4,4-дифторпентаноата (1,17 г, 4,3 ммоль) в метаноле добавляли раствор NaOH (2 М, 4,3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь подкисляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К смеси 5-(бензилокси)-4,4-дифторпентановой кислоты (720 мг, 2,95 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли НАТУ (1,35 г, 3,53 ммоль), DIEA (1,29 мл, 7,37 ммоль) и N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (346 мг, 3,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К смеси добавляли H₂O (10 мл); смесь экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 5-(бензилокси)-4,4-дифтор-N-метокси-N-метилпентанамида (300 мг). ЖХМС (ИЭР+): m/z=287,13; [M+H]⁺ найдено 288,10.

Стадия 4: **6-(бензилокси)-5,5-дифторгексан-2-он**. При 0 °С к раствору 5-(бензилокси)-4,4-дифтор-N-метокси-N-метилпентанамида (300 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ добавляли раствор метилмагнийбромида в ТГФ (3 М, 0,7 мл, 2 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при 0 °С на 30 минут. Реакцию гасили, добавляя раствор NH₄Cl; экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором; сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 6-(бензилокси)-5,5-дифторгексан-2-она (200 мг).

Стадия 5: **2-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбутил)-1,8-нафтиридин**. К смеси 6-(бензилокси)-5,5-дифторгексан-2-она (200 мг, 0,82 ммоль) и 2-аминопиридин-3-карбальдегида (131 мг, 1,07 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли L-пролин (48 мг, 0,41 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником при 85 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала, что реакция завершена. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексаны/этилацетат=от 1/1 до 1:3) с получением 2-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбутил)-1,8-нафтиридина (160 мг, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): m/z=328,14; [M+H]⁺ найдено 329,18.

Стадия 6: **2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-ол**. В колбу, содержащую 2-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбутил)-1,8-нафтиридин (160 мг, 0,49 ммоль), загружали Pd(OH)₂ (20% мас. на углеводе, 15 мг) и затем разбавляли MeOH (3 мл). Колбу вакуумировали и снова наполняли H₂ 3 раза, и затем перемешивали в атмосфере H₂ в течение 15 часов. Смесь отфильтровывали через слой CELITE® и концентрировали in vacuo с получением 2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-ола, который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z=242,12; [M+H]⁺ найдено 243,024.

Стадия 7: **2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутаналь**. К раствору 2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-ола (35 мг, 145 мкмоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при комнатной температуре добавляли периодинан Десс-Мартина (64 г, 152 мкмоль) и перемешивали полученную смесь еще 2 часа при комнатной температуре. Затем добавляли 2-метоксиэтан-1-амин (17 мг, 219 мкмоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (77 мг, 364 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением 2,2-дифтор-N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=299,18$; $[M+H]^+$ найдено 300,833.

Стадия 8: **метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-метоксиэтил)амино)бутаноат**. Реакционный раствор 2,2-дифтор-N-(2-метоксиэтил)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутан-1-амина (15 мг, 50 мкмоль), метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутаноата (4 мг, 60 мкмоль) и цианоборгидрида натрия (4 мг, 60 мкмоль) в ДХМ/MeOH (1/0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-метоксиэтил)амино)бутаноата. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=548,28$; $[M+H]^+$ найдено 549,337.

Стадия 9: **(S)-2-амино-4-((2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-метоксиэтил)амино)бутановая кислота**. К раствору метил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-метоксиэтил)амино)бутаноата (20 мг, 36 мкмоль) в 4:1:1 смеси ТГФ/MeOH/ H_2O (1,0 мл) добавляли LiOH (3 мг, 109 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь нейтрализовали AcOH и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-метоксиэтил)амино)бутановой кислоты. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=534,27$; $[M+H]^+$ найдено 535,184.

В колбу, содержащую (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-((2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-метоксиэтил)амино)бутановую кислоту (14 мг, 26 мкмоль) в MeOH (1 мл), загружали $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% мас. на углеводе, 1 мг). Колбу вакуумировали и снова наполняли H_2 3 раза, и затем перемешивали в атмосфере H_2 в течение 12 часов. Смесь отфильтровывали через слой CELITE® и концентрировали in vacuo с получением (S)-2-амино-4-((2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-метоксиэтил)амино)бутановой кислоты. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=400,23$; $[M+H]^+$ найдено 401,067.

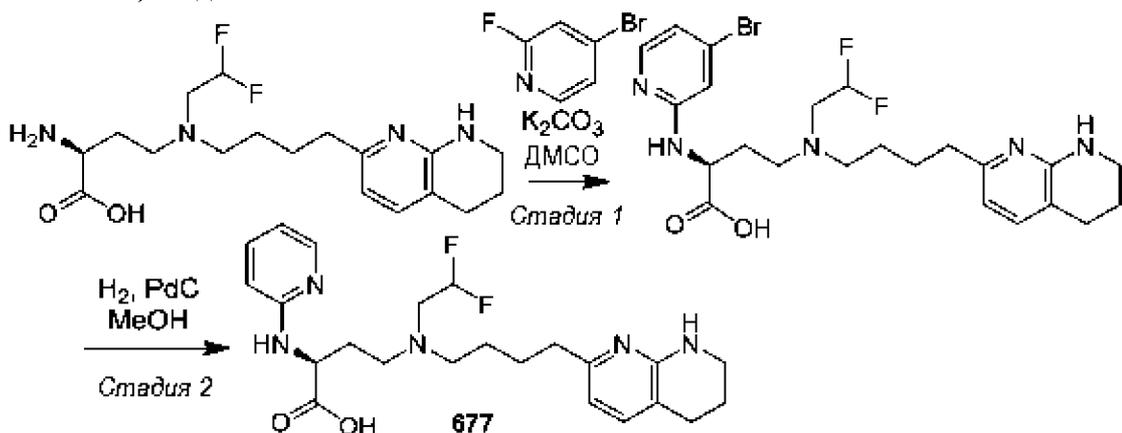
Стадия 10: **(S)-4-((2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-метоксиэтил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота.**

Смесь 4-хлорхиназолина (8 мг, 49 мкмоль), (S)-2-амино-4-((2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-метоксиэтил)амино)бутановой кислоты (13 мг, 33 мкмоль) и DIEA (17 мкл, 97 мкмоль) в ¹PrOH (1 мл) нагревали до 85 °С в течение 15 часов. Затем смесь нейтрализовали с помощью AcOH и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (S)-4-((2,2-дифтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-метоксиэтил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты. ЖХМС (ИЭР+): m/z=528,27; [M+H]⁺ найдено 529,415. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,83 (с, 1H), 8,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,12 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,85 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,57 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,61 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,32 (дд, J=7,8, 5,0 Гц, 1H), 3,72-3,43 (м, 5H), 3,28-2,94 (м, 9H), 2,93-2,67 (м, 4H), 2,63-2,10 (м, 3H), 2,04-1,79 (м, 2H).

Соединение 676: (S)-2-((2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:

К смеси (S)-2-амино-4-((2-феноксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 234 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/Н₂O (2 мл) добавляли 7-хлор-2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин (43 мг, 258 мкмоль) и NaHCO₃ (59 мг, 703 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры, и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=559,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,28-8,65 (м, 2 H), 7,57 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 7,26 (шт, J=7,95 Гц, 2 H), 6,87-7,09 (м, 3 H), 6,65 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,11 (шдд, J=8,50, 5,07 Гц, 1 H), 4,41 (шд, J=4,52 Гц, 2 H), 4,07 (с, 3 H), 3,37-3,86 (м, 8 H), 2,48-3,00 (м, 6 H), 1,69-2,17 (м, 6 H).

Схема 48, соединение 677:



Стадия 1: **(S)-2-((4-бромпиридин-2-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-амино-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 540 мкмоль) и 4-бром-2-фторпиридина (105

мг, 594 мкмоль) в ДМСО (4 мл) добавляли K_2CO_3 (373 мг, 2,70 ммоль) и перемешивали смесь при 100 °С в течение 2 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=526,2$ (M+H)⁺.

Стадия 2: (S)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-2-иламино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-((4-бромпиридин-2-ил)амино)-4-((2,2-дифторэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 380 мкмоль) в MeOH (4 мл) добавляли 10% мас. Pd/C (80 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H_2 в течение 12 часов, и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=448,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,89 (дд, J=5,14, 1,10 Гц, 1 H), 7,55-7,60 (м, 1 H), 7,40 (ддд, J=8,62, 6,97, 1,90 Гц, 1 H), 7,30 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,50-6,57 (м, 1 H), 6,46 (дд, J=10,51, 7,95 Гц, 2 H), 5,68-6,08 (м, 1 H), 4,25 (дд, J=7,09, 4,89 Гц, 1 H), 3,33-3,39 (м, 2 H), 2,50-2,84 (м, 10 H), 2,03-2,14 (м, 1 H), 1,92-2,03 (м, 1 H), 1,81-1,91 (м, 2 H), 1,68-1,80 (м, 2 H), 1,58-1,59 (м, 1 H), 1,48-1,59 (м, 1 H).

Соединение 678: (S)-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота. К смеси (S)-2-амино-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (103 мг, 264 мкмоль) и 7-хлор-2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидина (49 мг, 291 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли $NaHCO_3$ (111 мг, 1,32 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=524,3$

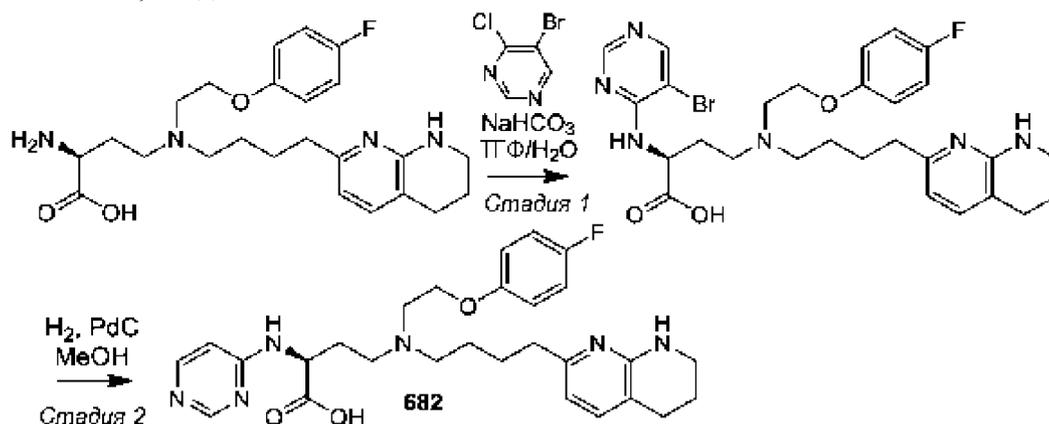
Соединение 679: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (100 мг, 231 мкмоль) и 7-хлор-2-метил-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидина (43 мг, 254 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли $NaHCO_3$ (97 мг, 1,15 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=529,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,63 (шс, 1 H), 8,50 (с, 1 H), 7,59 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,67 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,15-5,35 (м, 1 H), 5,08 (шдд, J=8,38, 5,32 Гц, 1 H), 4,10 (с, 3 H), 3,54-3,75 (м, 6 H), 3,49-3,53 (м, 2 H), 3,41 (с, 5 H), 2,77-2,85 (м, 4 H), 2,53-2,74 (м, 2 H), 1,79-1,99 (м, 6 H).

Соединение 680: (S)-4-((2-фтор-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-

иламино)бутановая кислота. К раствору (S)-4-(((3-фтороксетан-3-ил)метил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты (5 мг) в воде (1 мл) добавляли серную кислоту (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 6 часов. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением (S)-4-((2-фтор-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты в виде соли ТФК. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=541,3$; $[M+H]^+$ найдено 541,24. 1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,84 (с, 1H), 8,50 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,13 (ддд, $J=8,4, 7,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,93-7,80 (м, 2H), 7,58 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,40-5,23 (м, 1H), 3,92-3,63 (м, 6H), 3,63-3,41 (м, 3H), 2,95-2,62 (м, 8H), 2,41 (с, 1H), 2,06-1,66 (м, 9H).

Соединение 681: (S)-4-((3-гидроксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 3-аминопропан-1-олом, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=493,3$. $[M+H]^+$, найдено 493,2.

Схема 49, соединение 682:



Стадия 1: (S)-2-((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 312 мкмоль) в 4:1 смеси ТГФ/ H_2O (3 мл) добавляли 5-бром-4-хлорпиридин (66 мг, 343 мкмоль) и $NaHCO_3$ (79 мг, 936 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 2 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=614,9$ ($M+H$) $^+$.

Стадия 2: (S)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-4-иламино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-((5-бромпиридин-4-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (188 мг, 312 мкмоль) в $MeOH$ (20 мл) добавляли 10% мас. Pd/C (200 мг) и перемешивали полученную смесь в

атмосфере H_2 в течение 12 часов, и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали на обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ колонке с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=523,2$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,30 (с, 1 H), 7,90 (шс, 1 H), 7,29 (д, $J=7,02$ Гц, 1 H), 6,90-7,01 (м, 2 H), 6,81-6,89 (м, 2 H), 6,46 (д, $J=7,45$ Гц, 2 H), 4,49 (шс, 1 H), 4,15 (т, $J=5,26$ Гц, 2 H), 3,34-3,41 (м, 2 H), 2,82-3,30 (м, 6 H), 2,59-2,80 (м, 4 H), 2,24 (шд, $J=5,26$ Гц, 1 H), 2,00-2,12 (м, 1 H), 1,66-1,96 (м, 6 H).

Соединение 683: (R)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота.

В результате хирального СЖХ разделения примера 224. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=533,3$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 14,42 (шс, 1 H), 9,87-10,12 (м, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 8,15 (шс, 1 H), 8,01-8,10 (м, 3 H), 7,91 (шс, 1 H), 7,60 (шд, $J=6,84$ Гц, 1 H), 7,40-7,53 (м, 3 H), 6,57-6,65 (м, 1 H), 4,53 (шс, 1 H), 3,84 (шс, 1 H), 3,42 (шс, 2 H), 3,28 (шс, 2 H), 3,25 (д, $J=3,09$ Гц, 3 H), 3,17 (шс, 4 H), 2,71 (шд, $J=6,39$ Гц, 4 H), 2,15-2,41 (м, 2 H), 1,64-1,86 (м, 6 H), 1,09 (шдд, $J=8,27, 6,28$ Гц, 3 H).

Соединение 684: (S)-4-((2-(2-оксоругголидин-1-ил)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота.

Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с 1-(2-аминоэтил)пирролидин-2-оном, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=546,3$. $[M+H]^+$, найдено 546,3.

Соединение 685: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-(циклопропил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:

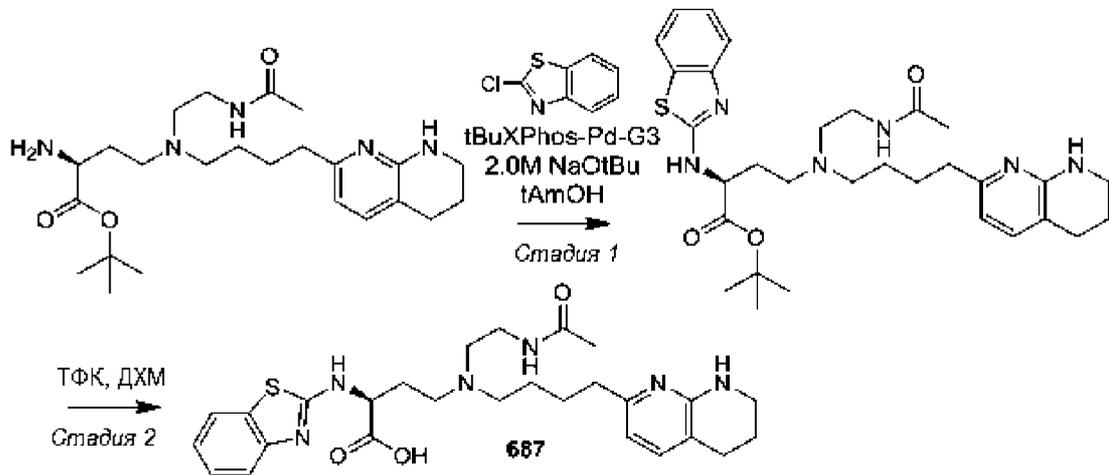
К смеси (2S)-2-амино-4-[циклопропил-[4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил]амино]бутановой кислоты (150 мг, 433 мкмоль) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли 3-хлорпиразин-2-карбонитрил (66 мг, 476 мкмоль) и DIPEA (377 мкл, 2,16 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=450,2$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ м.д. 8,24 (д, $J=2,43$ Гц, 1 H), 7,85 (д, $J=2,43$ Гц, 1 H), 7,35 (д, $J=7,28$ Гц, 1 H), 6,48 (д, $J=7,50$ Гц, 1 H), 6,39 (д, $J=7,06$ Гц, 1 H), 4,50 (т, $J=5,29$ Гц, 1 H), 3,33-3,46 (м, 2 H), 3,00-3,17 (м, 1 H), 2,53-2,95 (м, 7 H), 2,29-2,42 (м, 1 H), 2,15 (дк, $J=14,72, 5,02$ Гц, 1 H), 1,58-2,00 (м, 7 H), 0,54-0,79 (м, 4 H).

Соединение 686: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-(4-фторфенокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 337 мкмоль) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли 3-хлорпиразин-2-карбонитрил (52 мг, 371 мкмоль) и DIPEA (294 мкл, 1,69 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в

заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=548,2$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,18 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 7,81 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,78-7,01 (м, 4 H), 6,46 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,52 (т, J=5,51 Гц, 1 H), 4,09-4,32 (м, 2 H), 3,33-3,44 (м, 2 H), 2,76-3,29 (м, 6 H), 2,52-2,74 (м, 4 H), 2,23-2,42 (м, 1 H), 2,15 (дк, J=14,75, 4,86 Гц, 1 H), 1,67-1,91 (м, 6 H).

Схема 50, соединение 687:



Стадия 1: **(S)-трет-бутил-4-((2-ацетиамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)бутаноат**: К смеси (S)-трет-бутил-4-((2-ацетиамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутаноата (150 мг, 335 мкмоль) и 2-хлорбензо[d]тиазола (47 мг, 279 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (279 мкл, 558 мкмоль), затем t-BuXphos Pd G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=581,4$ ($M+H$)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-((2-ацетиамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)бутановая кислота**: (S)-трет-бутил-4-((2-ацетиамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)бутаноат (200 мг, 332 мкмоль) растворяли в 5:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=525,2$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,17 (шд, J=5,62 Гц, 1 H), 7,75 (шт, J=5,14 Гц, 1 H), 7,66 (д, J=7,70 Гц, 1 H), 7,36 (д, J=7,95 Гц, 1 H), 7,21 (т, J=7,58 Гц, 1 H), 6,96-7,08 (м, 2 H), 6,72 (шс, 1 H), 6,24 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,38 (шд, J=5,14 Гц, 1 H), 3,20-3,28 (м, 2 H), 3,06-3,18 (м, 2 H), 2,51-2,78 (м, 8 H), 2,41 (шт, J=7,34 Гц, 2 H), 1,86-2,07 (м, 2 H), 1,68-1,83 (м, 5 H), 1,49-1,61 (м, 2 H), 1,35-1,47 (м, 2 H).

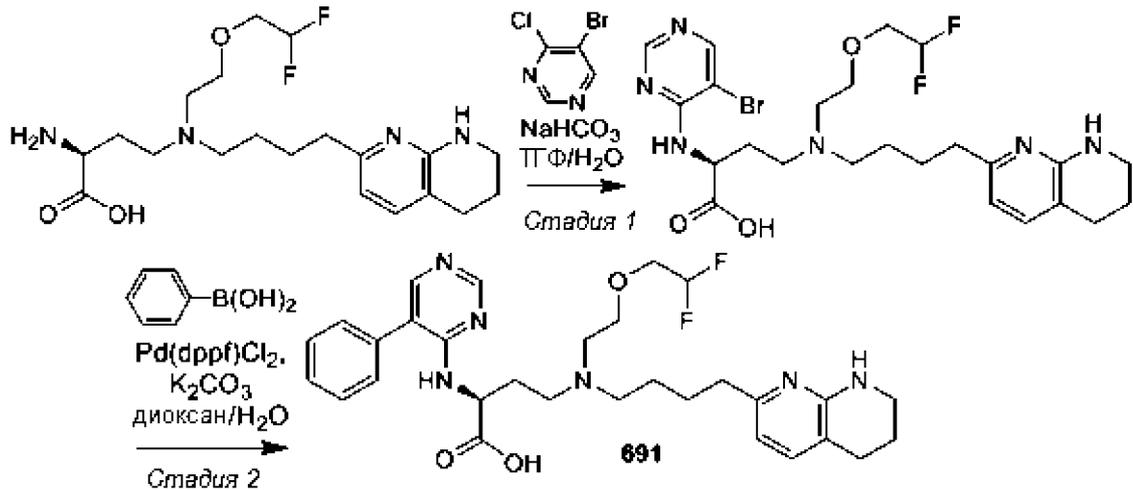
Соединение 688: (S)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-

трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (44 мг, 259 мкмоль) и NaHCO₃ (109 мг, 1,29 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=565,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,36 (шд, J=7,21 Гц, 1 H), 8,23 (с, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 6,99 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,41 (шс, 1 H), 6,17 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,73 (шд, J=5,26 Гц, 1 H), 3,98 (кд, J=9,41, 1,71 Гц, 2 H), 3,89 (с, 3 H), 3,63 (шт, J=5,81 Гц, 2 H), 3,22 (шт, J=5,20 Гц, 2 H), 2,55-2,75 (м, 7 H), 2,42-2,48 (м, 1 H), 2,34 (шт, J=7,46 Гц, 2 H), 1,97-2,10 (м, 1 H), 1,87 (шд, J=5,87 Гц, 1 H), 1,73 (к, J=5,69 Гц, 2 H), 1,46-1,56 (м, 2 H), 1,37 (шд, J=7,09 Гц, 2 H).

Соединение 689: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 362 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли NaHCO₃ (91 мг, 1,09 ммоль), затем 5-циклопропил-2-фторпиримидин (100 мг, 724 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=533,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,54 (шс, 2 H), 7,60 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,66 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 5,85-6,20 (м, 1 H), 4,82-4,87 (м, 1 H), 3,93-4,01 (м, 2 H), 3,79 (тд, J=14,77, 3,53 Гц, 2 H), 3,40-3,57 (м, 6 H), 3,32-3,40 (м, 2 H), 2,76-2,85 (м, 4 H), 2,32-2,65 (м, 2 H), 1,74-2,03 (м, 7 H), 1,04-1,12 (м, 2 H), 0,78-0,85 (м, 2 H).

Соединение 690: (S)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 362 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли NaHCO₃ (91 мг, 1,09 ммоль), затем 4-хлор-6-фенилпиримидин (138 мг, 724 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=569,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,81 (с, 1 H), 7,87 (д, J=7,50 Гц, 2 H), 7,54-7,77 (м, 4 H), 7,29 (с, 1 H), 6,66 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 5,86-6,19 (м, 1 H), 5,09 (шс, 1 H), 3,98 (шс, 2 H), 3,79 (тд, J=14,72, 3,42 Гц, 2 H), 3,41-3,62 (м, 6 H), 3,34 (шд, J=7,94 Гц, 2 H), 2,75-2,86 (м, 4 H), 2,35-2,66 (м, 2 H), 1,74-2,00 (м, 6 H).

Схема 51, соединение 691:



Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокс)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** К смеси 5-бром-4-хлорпириимидина (77 мг, 398 мкмоль) и (S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокс)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 362 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (152 мг, 1,81 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=571,3$ (M+H)⁺.

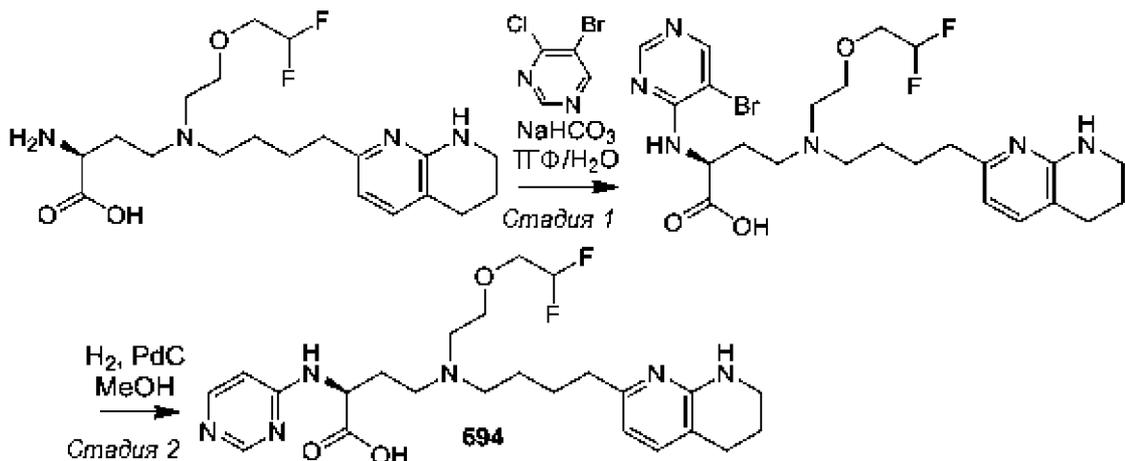
Стадия 2: **(S)-4-((2-(2,2-дифторэтокс)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпириимидин-4-ил)амино)бутановая кислота.** К смеси фенолбороновой кислоты (38 мг, 315 мкмоль) и (S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокс)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 262 мкмоль) в диоксане (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (19 мг, 26 мкмоль) и K₂CO₃ (73 мг, 525 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=569,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,46 (с, 1 H), 8,01 (с, 1 H), 7,40-7,57 (м, 5 H), 7,01-7,09 (м, 2 H), 6,47 (шс, 1 H), 5,90-6,31 (м, 2 H), 4,34 (шд, J=4,89 Гц, 1 H), 3,63 (тд, J=15,22, 3,79 Гц, 2 H), 3,55 (шт, J=5,38 Гц, 2 H), 3,18-3,27 (м, 2 H), 2,53-2,93 (м, 8 H), 2,40 (т, J=7,46 Гц, 2 H), 1,89-2,02 (м, 2 H), 1,68-1,78 (м, 2 H), 1,22-1,58 (м, 4 H).

Соединение 692: (S)-4-((2-(2,2-дифторэтокс)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокс)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 362 мкмоль) и 4-хлор-2-(3-пиридил)хиназолина (96 мг, 398 мкмоль) в DMA (4 мл) добавляли

DIPEA (315 мкл, 1,81 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=620,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,56 (д, J=1,54 Гц, 1 H), 8,84 (дт, J=8,10, 1,79 Гц, 1 H), 8,62 (дд, J=4,96, 1,65 Гц, 1 H), 8,11 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,75-7,91 (м, 2 H), 7,46-7,58 (м, 2 H), 7,15 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,29-6,38 (м, 1 H), 5,68-6,03 (м, 1 H), 4,91-4,93 (м, 1 H), 3,83 (т, J=5,07 Гц, 2 H), 3,58-3,69 (м, 1 H), 3,63 (тд, J=14,55, 3,75 Гц, 1 H), 3,33-3,40 (м, 1 H), 3,17-3,28 (м, 1 H), 3,02-3,15 (м, 1 H), 3,07 (шс, 1 H), 3,01-3,28 (м, 1 H), 2,88-2,99 (м, 1 H), 2,51-2,64 (м, 4 H), 2,37-2,50 (м, 1 H), 2,25-2,37 (м, 1 H), 1,61-1,86 (м, 6 H).

Соединение 693: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 333 мкмоль) и 4-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидина (66 мг, 366 мкмоль) в DMA (4 мл) добавляли DIPEA (290 мкл, 1,66 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=559,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,50 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,31 (шс, 1 H), 7,74 (с, 1 H), 7,13-7,24 (м, 1 H), 6,94 (с, 1 H), 6,51 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 6,42 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 5,77-6,13 (м, 1 H), 4,50 (шс, 1 H), 3,77-3,87 (м, 2 H), 3,63-3,75 (м, 2 H), 3,33-3,43 (м, 2 H), 3,15 (шд, J=9,48 Гц, 2 H), 2,83-3,07 (м, 4 H), 2,56-2,73 (м, 4 H), 2,18-2,31 (м, 1 H), 2,03-2,16 (м, 1 H), 1,64-1,91 (м, 6 H).

Схема 52, соединение 694:

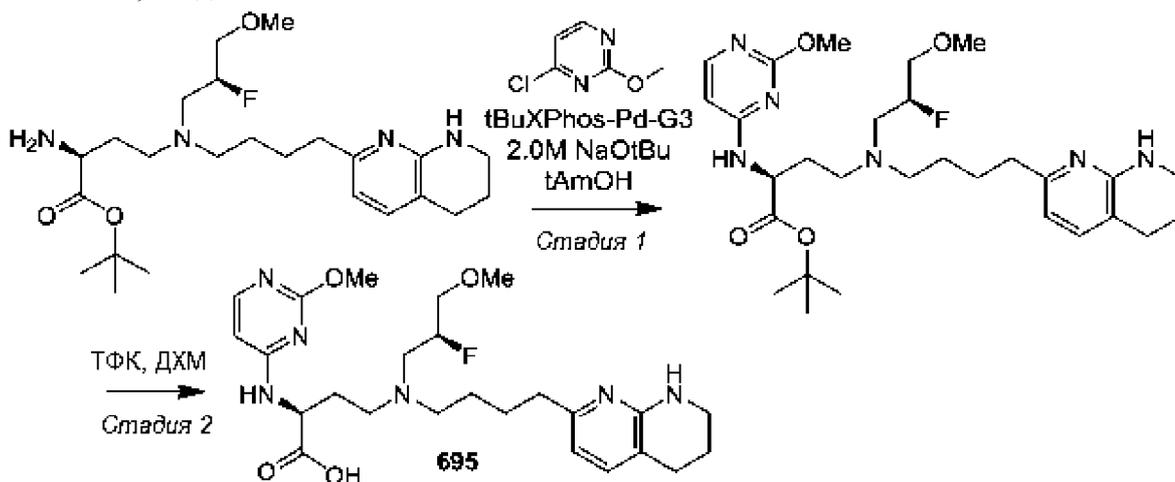


Стадия 1: (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси 5-бром-4-хлорпиримидина (77,00 мг, 398,08 мкмоль, 1,1 экв.) и (S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 362 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл)

добавляли NaHCO_3 (152 мг, 1,81 ммоль) и нагревали полученную смесь до $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=571,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пириимидин-4-иламино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-((5-бромпириимидин-4-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 262 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли 10% мас. Pd/C (50 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H_2 в течение 5 часов, и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=493,1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,37 (с, 1 H), 8,02 (шд, $J=5,62$ Гц, 1 H), 7,51 (шс, 1 H), 7,02 (д, $J=7,21$ Гц, 1 H), 6,57 (шс, 1 H), 6,39 (шс, 1 H), 5,91-6,29 (м, 2 H), 4,38 (шс, 1 H), 3,62-3,69 (м, 2 H), 3,56-3,60 (м, 2 H), 3,23 (шт, $J=5,38$ Гц, 2 H), 2,52-2,78 (м, 8 H), 2,39 (т, $J=7,46$ Гц, 2 H), 1,87-1,99 (м, 1 H), 1,68-1,83 (м, 3 H), 1,47-1,61 (м, 2 H), 1,33-1,46 (м, 1 H), 1,33-1,46 (м, 1 H).

Схема 53, соединение 695:

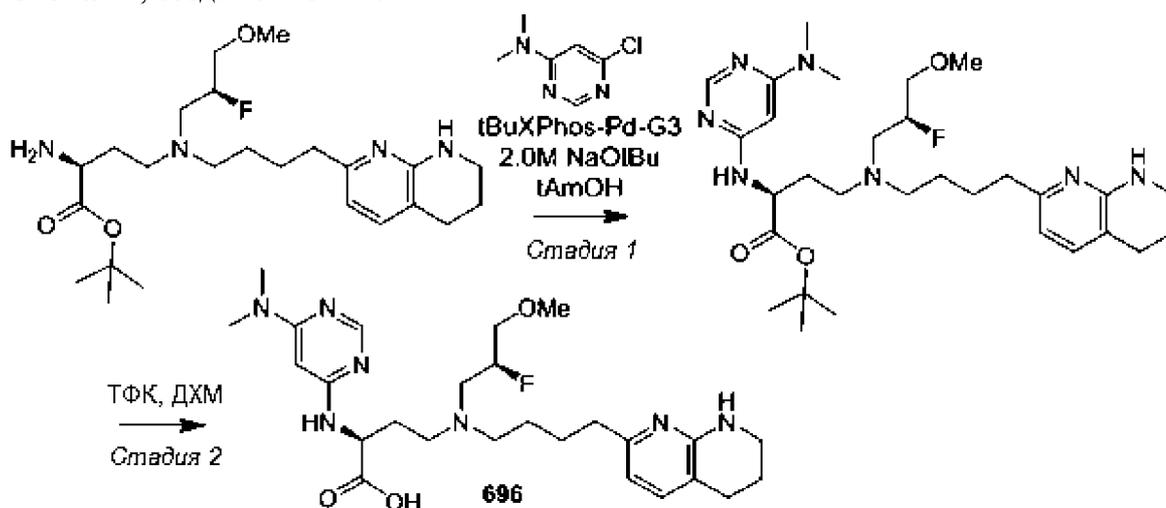


Стадия 1: **(S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метоксипириимидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (150 мг, 331 мкмоль) и 4-хлор-2-метокси-пириимидина (40 мг, 276 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (276 мкл, 552 мкмоль) и t-BuXPhos-Pd-G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=561,5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метоксипириимидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** (S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-

нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)бутаноат (200 мг, 357 мкмоль) растворяли в 3:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=505,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 14,33 (шс, 1 H), 11,23 (шс, 1 H), 10,10 (шд, J=18,58 Гц, 1 H), 8,12 (шс, 1 H), 8,02 (д, J=6,85 Гц, 1 H), 7,61 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,56-6,79 (м, 2 H), 5,20-5,51 (м, 1 H), 4,58-4,82 (м, 1 H), 4,01 (с, 3 H), 3,34-3,65 (м, 8 H), 3,31 (с, 3 H), 3,21 (шс, 2 H), 2,64-2,79 (м, 4 H), 2,41 (шд, J=12,10 Гц, 1 H), 2,20-2,34 (м, 1 H), 1,63-1,85 (м, 6 H).

Схема 54, соединение 696:

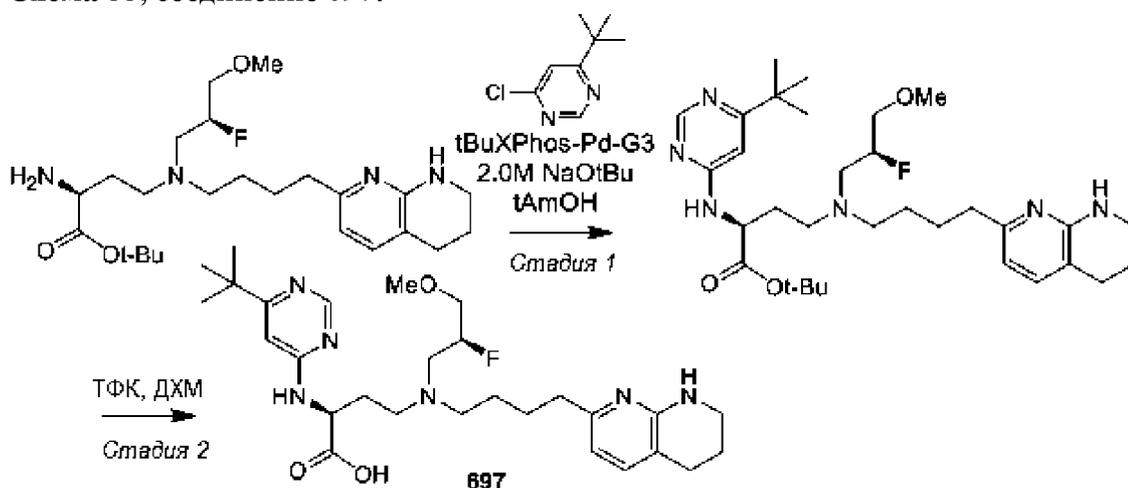


Стадия 1: **(S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (150 мг, 331 мкмоль) и 6-хлор-N,N-диметилпиримидин-4-амин (44 мг, 276 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (276 мкл, 552 мкмоль) и t-BuXPhos Pd G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2,5 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=574,5$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** (S)-трет-бутил-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат (200 мг, 349 мкмоль) растворяли в 3:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=518,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 14,07-14,49 (м, 1 H), 12,99-13,76 (м, 1 H), 11,24 (шс, 1 H), 8,44-8,99 (м, 1 H), 8,48 (шд, J=18,46 Гц, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 8,10

(шс, 1 H), 7,60 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,64 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,87 (шс, 1 H), 5,25-5,49 (м, 1 H), 4,71 (шс, 1 H), 3,34-3,64 (м, 7 H), 3,31 (с, 3 H), 3,19 (шд, J=3,55 Гц, 3 H), 3,12 (шс, 6 H), 2,64-2,79 (м, 4 H), 2,31-2,45 (м, 1 H), 2,21 (шс, 1 H), 1,64-1,87 (м, 6 H).

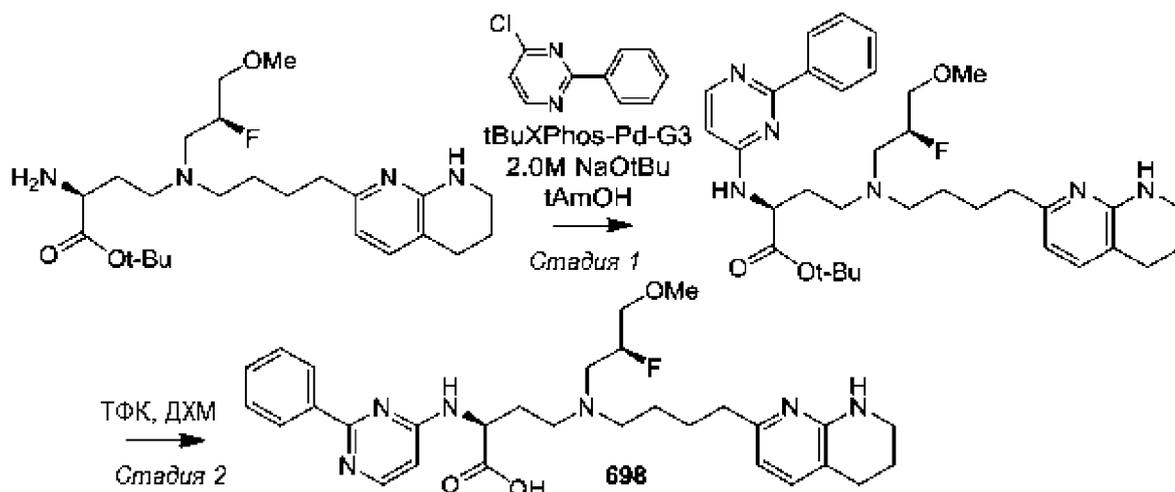
Схема 55, соединение 697:



Стадия 1: **(S)-трет-бутил-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат:** К смеси (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (150 мг, 331 мкмоль) и 4-(трет-бутил)-6-хлорпиримидина (47 мг, 276 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (276 мкл, 552 мкмоль), затем t-BuXPhos Pd G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2,5 часа, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=587,3$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота:** (S)-трет-бутил-2-((6-(трет-бутил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноат (200 мг, 341 мкмоль) растворяли в 3:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=531,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 14,07-14,49 (м, 1 H), 12,99-13,76 (м, 1 H), 11,24 (шс, 1 H), 8,44-8,99 (м, 1 H), 8,48 (шд, J=18,46 Гц, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 8,10 (шс, 1 H), 7,60 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,64 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,87 (шс, 1 H), 5,25-5,49 (м, 1 H), 4,71 (шс, 1 H), 3,34-3,64 (м, 7 H), 3,31 (с, 3 H), 3,19 (шд, J=3,55 Гц, 3 H), 3,12 (шс, 6 H), 2,64-2,79 (м, 4 H), 2,31-2,45 (м, 1 H), 2,21 (шс, 1 H), 1,64-1,87 (м, 6 H).

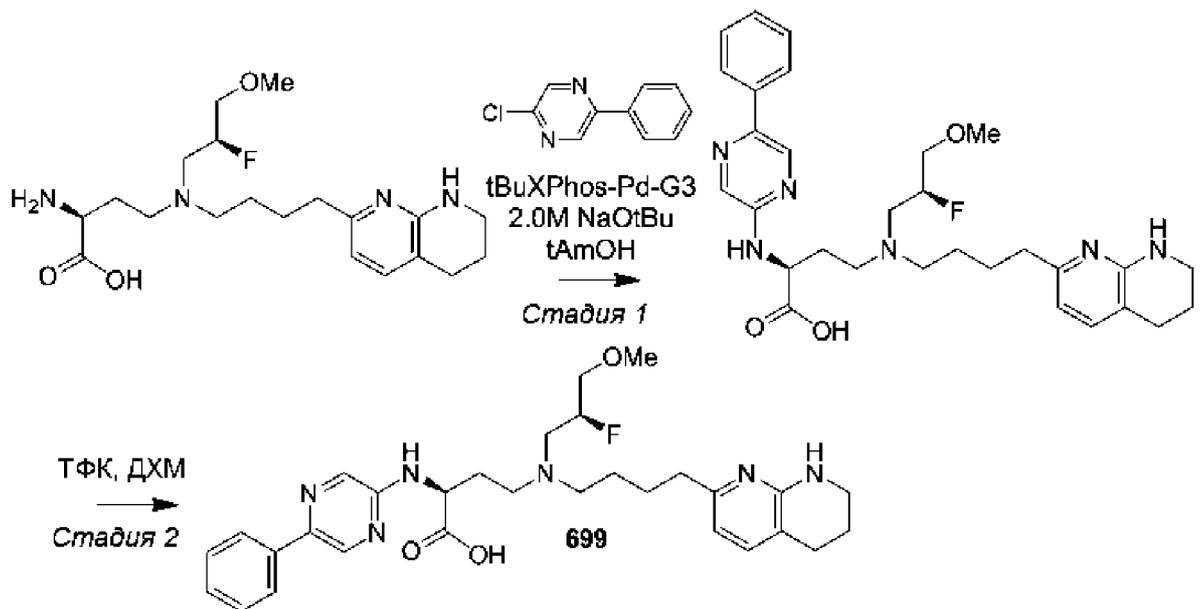
Схема 56, соединение 698:



Стадия 1: **(S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутаноат:** К смеси (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (150 мг, 331 мкмоль) и 4-хлор-2-фенилпиримидина (53 мг, 276 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (276 мкл, 552 мкмоль), затем t-BuXPhos Pd G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=607,2$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота:** (S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-фенилпиримидин-4-ил)амино)бутаноат (200 мг, 330 мкмоль) растворяли в ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=551,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,26 (шд, J=7,72 Гц, 2 H), 8,15 (шд, J=6,39 Гц, 1 H), 7,37-7,46 (м, 3 H), 6,95 (шд, J=7,06 Гц, 1 H), 6,48 (шс, 1 H), 6,15 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,50-4,76 (м, 2 H), 3,35-3,47 (м, 2 H), 3,12-3,21 (м, 5 H), 2,51-2,70 (м, 6 H), 2,28-2,46 (м, 4 H), 1,97 (шд, J=7,28 Гц, 1 H), 1,80 (шс, 1 H), 1,65-1,74 (м, 2 H), 1,49 (шс, 2 H), 1,28-1,40 (м, 2 H).

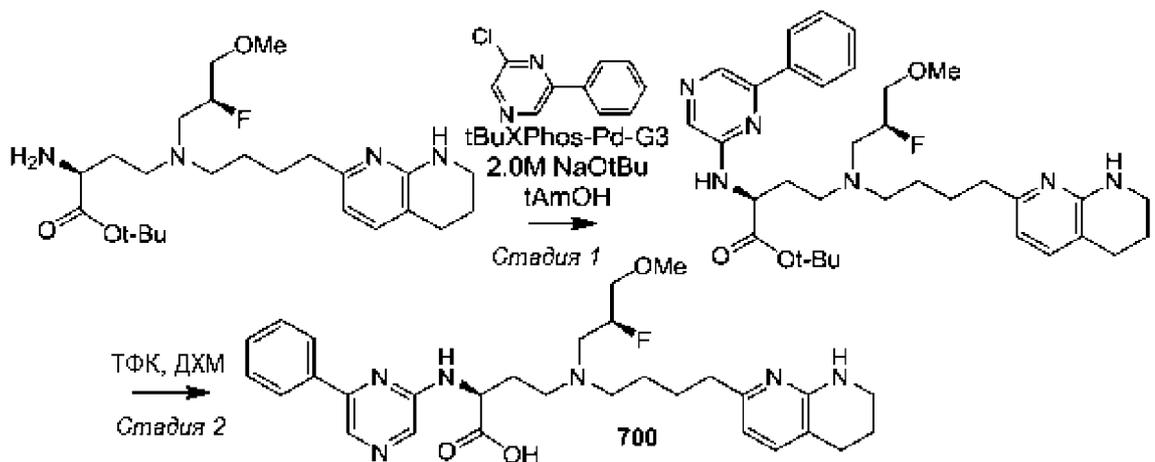
Схема 57, соединение 699:



Стадия 1: **(S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиразин-2-ил)амино)бутаноат:** К смеси (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (150 мг, 331 мкмоль) и 4-хлор-2-фенилпиридина (53 мг, 276 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (276 мкл, 552 мкмоль) и t-BuXPhos Pd G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=607,2$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота:** (S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-фенилпиразин-2-ил)амино)бутаноат (200 мг, 330 мкмоль) растворяли в 3:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=551,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 14,30 (шс, 1 H), 10,95 (шс, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 8,10 (шс, 1 H), 7,92 (д, J=7,28 Гц, 2 H), 7,78 (шс, 1 H), 7,58 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,38-7,49 (м, 2 H), 7,29-7,37 (м, 1 H), 6,62 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 5,22-5,48 (м, 1 H), 4,50 (шс, 1 H), 3,34-3,65 (м, 8 H), 3,31 (с, 3 H), 3,13 (с, 2 H), 2,64-2,79 (м, 4 H), 2,34 (шс, 1 H), 2,22 (шс, 1 H), 1,63-1,86 (м, 6 H).

Схема 58, соединение 700:



Стадия 1: **(S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутаноат:** К смеси (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (150 мг, 331 мкмоль) и 2-хлор-6-фенилпиразина (53 мг, 276 мкмоль) добавляли t-AmOH (3 мл), затем добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (276 мкл, 552 мкмоль) и t-BuXPhos Pd G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=607,2$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота:** (S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фенилпиразин-2-ил)амино)бутаноат (200 мг, 330 мкмоль) растворяли в 3:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=551,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,26 (с, 1 H), 7,90-8,02 (м, 3 H), 7,37-7,46 (м, 3 H), 6,99 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 6,18 (дд, J=7,28, 2,43 Гц, 1 H), 4,55-4,80 (м, 1 H), 4,43 (шд, J=5,73 Гц, 1 H), 3,36-3,50 (м, 2 H), 3,09-3,24 (м, 5 H), 2,52-2,77 (м, 7 H), 2,29-2,47 (м, 3 H), 2,00 (шдд, J=13,34, 6,50 Гц, 1 H), 1,77-1,88 (м, 1 H), 1,64-1,74 (м, 2 H), 1,45-1,56 (м, 2 H), 1,31-1,41 (м, 2 H).

Соединение 701: (S)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (52 мг, 285 мкмоль) и NaHCO₃ (109 мг, 1,29 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением

указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=579,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,64 (с, 2 H), 8,18 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 7,02 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,44 (шс, 1 H), 6,19-6,27 (м, 1 H), 6,19-6,27 (м, 1 H), 4,38-4,46 (м, 1 H), 3,94-4,06 (м, 2 H), 3,65 (шс, 2 H), 3,20-3,28 (м, 2 H), 2,54-2,78 (м, 7 H), 2,42-2,48 (м, 1 H), 2,37 (т, J=7,52 Гц, 2 H), 1,94-2,05 (м, 1 H), 1,81-1,91 (м, 1 H), 1,70-1,79 (м, 2 H), 1,53 (тк, J=13,50, 6,61 Гц, 2 H), 1,32-1,43 (м, 2 H).

Соединение 702: (S)-2-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли 2-хлорпиримидин-5-карбонитрил (40 мг, 285 мкмоль) и NaHCO₃ (109 мг, 1,29 ммоль) и нагревали полученную смесь до 50 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=536,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 8,66-8,73 (м, 2 H), 8,42 (д, J=7,46 Гц, 1 H), 7,03 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,44 (шс, 1 H), 6,22 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,36-4,46 (м, 1 H), 3,96-4,07 (м, 2 H), 3,64 (т, J=5,93 Гц, 2 H), 3,24 (шт, J=5,20 Гц, 2 H), 2,54-2,79 (м, 8 H), 2,37 (т, J=7,52 Гц, 2 H), 1,81-2,06 (м, 2 H), 1,75 (к, J=5,90 Гц, 2 H), 1,46-1,59 (м, 2 H), 1,33-1,44 (м, 2 H).

Соединение 703: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (44 мг, 285 мкмоль) и NaHCO₃ (109 мг, 1,29 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 9 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=551,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 13,42 (шс, 1 H), 8,31 (шд, J=7,34 Гц, 1 H), 8,20 (д, J=4,16 Гц, 2 H), 7,00 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,46 (шс, 1 H), 6,18 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,68-4,78 (м, 1 H), 3,92-4,07 (м, 2 H), 3,64 (т, J=5,87 Гц, 2 H), 3,23 (шт, J=5,38 Гц, 2 H), 2,52-2,78 (м, 7 H), 2,41-2,49 (м, 1 H), 2,34 (т, J=7,46 Гц, 2 H), 1,98-2,11 (м, 1 H), 1,88 (шд, J=5,99 Гц, 1 H), 1,68-1,78 (м, 2 H), 1,46-1,58 (м, 2 H), 1,31-1,43 (м, 2 H).

Соединение 704: (S)-2-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 5-бром-2-

хлорпиримидин (55 мг, 285 мкмоль) и NaHCO_3 (109 мг, 1,29 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 6 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=589,1$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,37 (шс, 2 H), 7,59 (шд, J=7,09 Гц, 1 H), 7,02 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,40 (шс, 1 H), 6,22 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,22-4,33 (м, 1 H), 4,01 (к, J=9,41 Гц, 2 H), 3,64 (шт, J=5,87 Гц, 2 H), 3,24 (шт, J=5,07 Гц, 2 H), 2,53-2,79 (м, 7 H), 2,42-2,49 (м, 1 H), 2,38 (шт, J=7,52 Гц, 2 H), 1,79-2,00 (м, 2 H), 1,69-1,78 (м, 2 H), 1,47-1,59 (м, 2 H), 1,33-1,45 (м, 2 H).

Соединение 705: (S)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)-2-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин (52 мг, 285 мкмоль) и NaHCO_3 (109 мг, 1,29 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 9 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=579,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,20 (шд, J=5,75 Гц, 2 H), 7,03 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,82 (д, J=5,99 Гц, 1 H), 6,55 (шс, 1 H), 6,23 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,43 (шд, J=5,99 Гц, 1 H), 3,97-4,08 (м, 2 H), 3,66 (т, J=5,69 Гц, 2 H), 3,24 (шт, J=5,32 Гц, 2 H), 2,54-2,85 (м, 8 H), 2,34-2,44 (м, 2 H), 1,69-2,02 (м, 4 H), 1,49-1,58 (м, 2 H), 1,35-1,48 (м, 2 H).

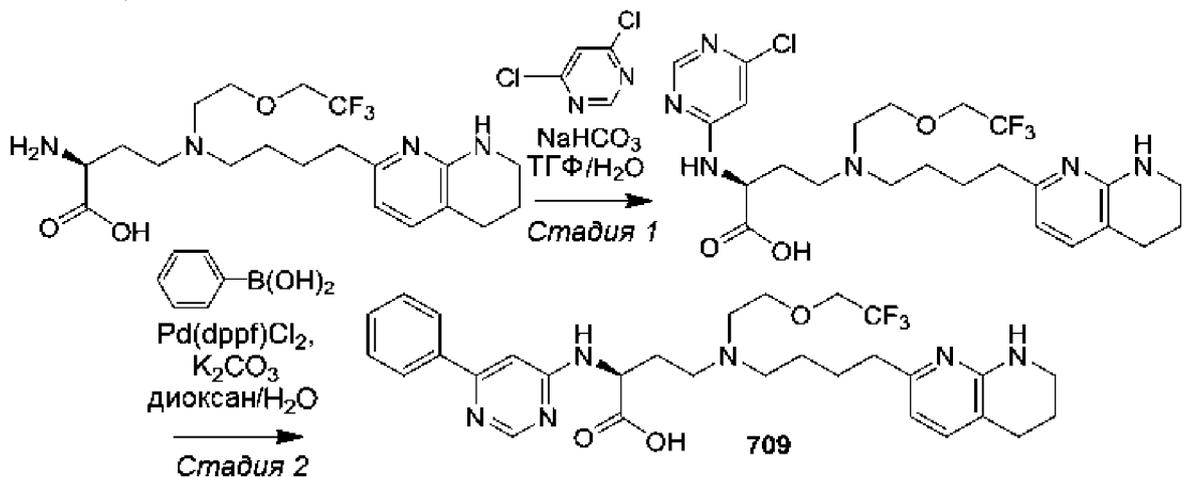
Соединение 706: (S)-2-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 1-циклопропил-4-фторбензол (39 мг, 285 мкмоль) и NaHCO_3 (109 мг, 1,29 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 6 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=551,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,08 (с, 2 H), 6,96-7,10 (м, 2 H), 6,37 (шс, 1 H), 6,22 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,21-4,32 (м, 1 H), 3,95-4,07 (м, 2 H), 3,64 (т, J=5,93 Гц, 2 H), 3,23 (шт, J=5,20 Гц, 2 H), 2,52-2,79 (м, 7 H), 2,42-2,49 (м, 1 H), 2,38 (т, J=7,46 Гц, 2 H), 1,78-1,99 (м, 2 H), 1,67-1,78 (м, 3 H), 1,48-1,60 (м, 2 H), 1,34-1,43 (м, 2 H), 0,81-0,90 (м, 2 H), 0,55-0,65 (м, 2 H).

Соединение 707: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в *i*-PrOH (3 мл)

добавляли 3-хлорпирозин-2-карбонитрил (40 мг, 285 мкмоль) и DIPEA (226 мкл, 1,29 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=536,2$ (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,25 (д, J=2,08 Гц, 1 H), 7,89 (д, J=2,08 Гц, 1 H), 7,33 (шд, J=7,34 Гц, 1 H), 6,48 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,48-4,55 (м, 1 H), 3,90-4,02 (м, 4 H), 3,37-3,44 (м, 2 H), 3,15-3,27 (м, 2 H), 2,98-3,11 (м, 3 H), 2,84-2,92 (м, 1 H), 2,74 (шт, J=5,99 Гц, 2 H), 2,60-2,69 (м, 2 H), 2,12-2,34 (м, 2 H), 1,71-1,92 (м, 6 H).

Соединение 708: (S)-2-((2-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в DMA (3 мл) добавляли 4-хлор-2-(пиридин-3-ил)хиназолин (77 мг, 285 мкмоль) и DIPEA (226 мкл, 1,29 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=638,3$ (M+N)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,59 (д, J=1,47 Гц, 1 H), 8,55-8,76 (м, 3 H), 8,33 (д, J=8,19 Гц, 1 H), 7,75-7,93 (м, 2 H), 7,46-7,62 (м, 2 H), 6,91 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,24-6,37 (м, 1 H), 6,09 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,73-4,82 (м, 1 H), 3,96 (к, J=9,50 Гц, 2 H), 3,66 (т, J=5,87 Гц, 2 H), 3,20 (шт, J=4,95 Гц, 2 H), 2,53-2,85 (м, 8 H), 2,29 (т, J=7,46 Гц, 2 H), 2,04-2,19 (м, 2 H), 1,71 (к, J=5,84 Гц, 2 H), 1,46-1,55 (м, 2 H), 1,40 (шд, J=6,60 Гц, 2 H).

Схема 59, соединение 709:

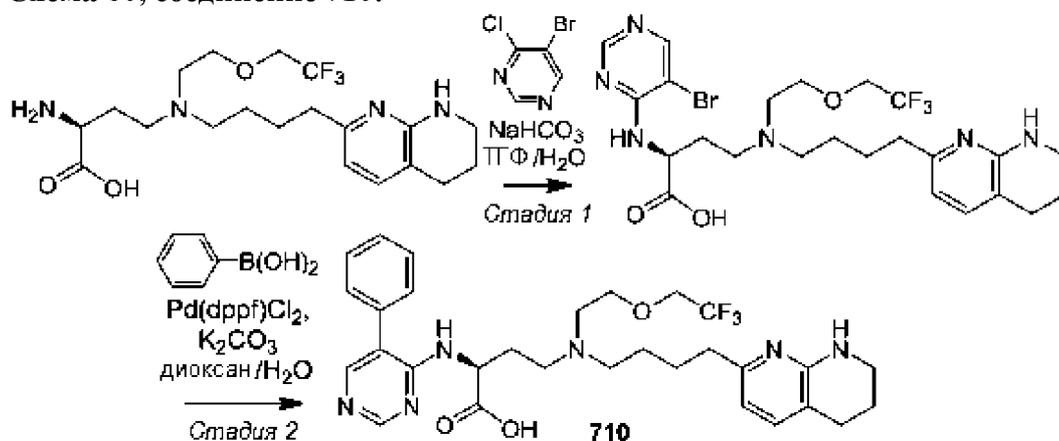


Стадия 1: (S)-2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 4,6-дихлорпиримидин (42 мг, 285 мкмоль) и NaHCO₃ (109 мг, 1,29

ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=545,3$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-2-((6-фенилпиримидин-4-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (141 мг, 259 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (47 мг, 388 мкмоль), K₂CO₃ (72 мг, 517 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (19 мг, 26 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=587,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,49 (с, 1 H), 7,99 (шд, J=5,38 Гц, 2 H), 7,60 (шс, 1 H), 7,45-7,53 (м, 3 H), 7,10 (шс, 1 H), 6,99 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,43 (шс, 1 H), 6,21 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,47 (шс, 1 H), 4,02 (к, J=9,25 Гц, 2 H), 3,67 (шт, J=5,75 Гц, 2 H), 3,22 (шт, J=5,20 Гц, 2 H), 2,53-2,83 (м, 7 H), 2,44-2,48 (м, 1 H), 2,39 (шт, J=7,40 Гц, 2 H), 1,94-2,03 (м, 1 H), 1,84 (шдд, J=13,02, 6,79 Гц, 1 H), 1,70-1,78 (м, 2 H), 1,54 (шд, J=4,77 Гц, 2 H), 1,38-1,47 (м, 2 H).

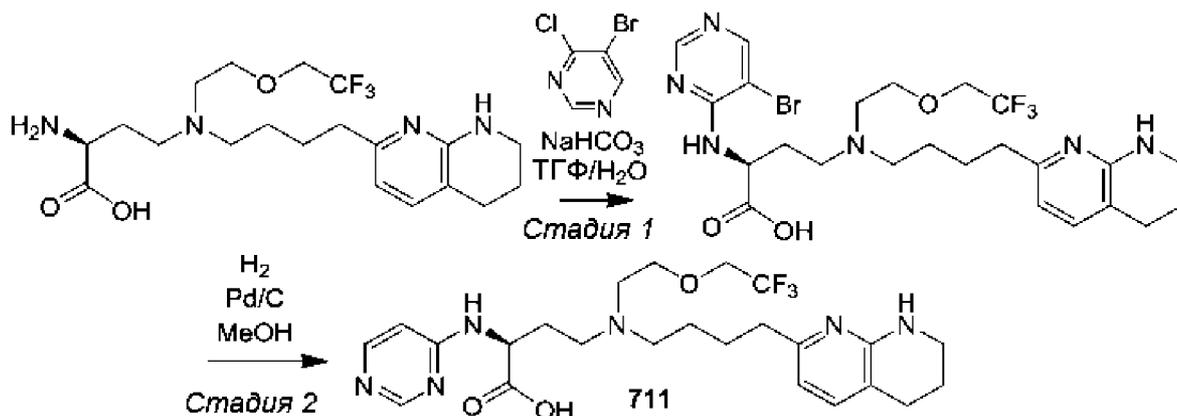
Схема 60, соединение 710:



Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота:** К смеси (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 5-бром-4-хлорпиримидин (55 мг, 285 мкмоль) и NaHCO₃ (109 мг, 1,29 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=589,1$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-2-((5-фенилпиримидин-4-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота:**
 К смеси (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (152 мг, 258 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (47 мг, 387 мкмоль), K₂CO₃ (72 мг, 516 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (19 мг, 26 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=587,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,46 (с, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,40-7,58 (м, 5 H), 7,06 (шдд, J=13,27, 6,54 Гц, 2 H), 6,57 (шс, 1 H), 6,25 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,41 (шд, J=5,62 Гц, 1 H), 4,00 (к, J=9,41 Гц, 2 H), 3,60 (шт, J=5,50 Гц, 2 H), 3,21-3,27 (м, 2 H), 2,54-2,85 (м, 8 H), 2,40 (шт, J=7,40 Гц, 2 H), 1,97 (шд, J=5,38 Гц, 2 H), 1,69-1,80 (м, 2 H), 1,41-1,58 (м, 2 H), 1,22-1,40 (м, 2 H).

Схема 61, соединение 711:



Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота:**
 К смеси (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 5-бром-4-хлорпиримидин (55 мг, 285 мкмоль) и NaHCO₃ (109 мг, 1,29 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 6 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): *m/z*=589,1 (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-2-(пиримидин-4-иламино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота:**
 К смеси (S)-2-((5-бромпиримидин-4-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (152 мг, 258 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% мас. Pd/C (200 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 16 часов и затем отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*.

Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=511,2$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,38 (с, 1 H), 8,03 (шд, J=5,50 Гц, 1 H), 7,55 (шс, 1 H), 7,04 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,55 (шд, J=19,56 Гц, 2 H), 6,23 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 4,40 (шс, 1 H), 4,01 (к, J=9,46 Гц, 2 H), 3,65 (шт, J=5,75 Гц, 2 H), 3,24 (шт, J=5,38 Гц, 2 H), 2,55-2,76 (м, 8 H), 2,40 (шт, J=7,40 Гц, 2 H), 1,95 (шдд, J=13,39, 6,54 Гц, 1 H), 1,71-1,84 (м, 3 H), 1,49-1,58 (м, 2 H), 1,35-1,45 (м, 2 H).

Соединение 712: (S)-2-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-амино-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)бутановой кислоты (140 мг, 259 мкмоль) в DMA (3 мл) добавляли 4-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин (51 мг, 285 мкмоль) и DIPEA (226 мкл, 1,29 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=577,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,54 (д, J=2,32 Гц, 1 H), 8,35 (с, 1 H), 7,92 (шд, J=5,75 Гц, 1 H), 7,84 (д, J=0,98 Гц, 1 H), 7,07 (шс, 1 H), 6,99 (д, J=7,21 Гц, 1 H), 6,54-6,58 (м, 1 H), 6,43 (шс, 1 H), 6,20 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,51 (шс, 1 H), 3,98-4,05 (м, 2 H), 3,65 (шт, J=5,87 Гц, 2 H), 3,20-3,25 (м, 2 H), 2,55-2,78 (м, 8 H), 2,38 (шт, J=7,40 Гц, 2 H), 1,94-2,03 (м, 1 H), 1,80 (шс, 1 H), 1,71-1,76 (м, 2 H), 1,49-1,58 (м, 2 H), 1,36-1,44 (м, 2 H).

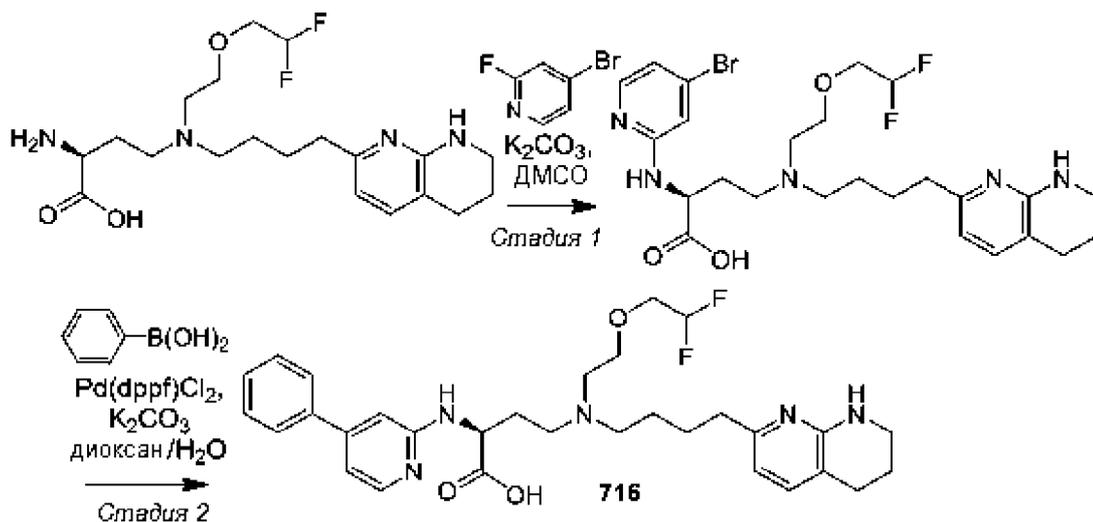
Соединение 713: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (152 мг, 336 мкмоль) и 2-хлор-5-метилпиримидина (36 мг, 280 мкмоль) в *t*-AmOH (2 мл) добавляли 2,0 М *t*-BuONa в ТГФ (280 мкл, 560 мкмоль), затем *t*-BuXPhos-Pd-G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилпиримидин-2-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=545,3$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 180 мг, 330 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (600 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=489,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 14,34 (шс, 1 H), 10,93 (шс, 1 H), 8,30 (с, 2 H), 8,13 (шс, 1 H), 7,82 (шс, 1 H), 7,60 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 6,63 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,24-5,44 (м, 1 H), 4,46 (шс, 1 H), 3,63 (шс, 1 H), 3,49-3,59 (м, 2 H), 3,33-3,48 (м, 4 H), 3,31

(д, J=0,98 Гц, 3 Н), 3,14-3,27 (м, 3 Н), 2,66-2,77 (м, 4 Н), 2,14-2,37 (м, 2 Н), 2,10 (с, 3 Н), 1,63-1,86 (м, 6 Н).

Соединение 714: (S)-2-((3-цианопиразин-2-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (150 мг, 333 мкмоль) в i-PrOH (2 мл) добавляли DIPEA (290 мкл, 1,66 ммоль), затем 3-хлорпиразин-2-карбонитрил (93 мг, 665 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z =518,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 14,13 (шс, 1 Н), 10,22 (шс, 1 Н), 8,37 (д, J=2,43 Гц, 1 Н), 8,03 (д, J=2,43 Гц, 2 Н), 7,84-7,90 (м, 1 Н), 7,61 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 6,61 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 6,00-6,33 (м, 1 Н), 4,54-4,66 (м, 1 Н), 3,90 (шт, J=4,74 Гц, 2 Н), 3,75 (тд, J=15,27, 3,42 Гц, 2 Н), 3,35 (шс, 4 Н), 3,16 (шс, 4 Н), 2,67-2,76 (м, 4 Н), 2,28-2,41 (м, 2 Н), 1,76-1,87 (м, 2 Н), 1,63-1,75 (м, 4 Н).

Соединение 715: (S)-2-([4,4'-бипиридин]-2-иламино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-2-((4-бромпиридин-2-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (50 мг, 88 мкмоль) и 4-пиридилбороновой кислоты (32 мг, 263 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (7 мг, 9 мкмоль) и K₂CO₃ (36 мг, 262 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): m/z=569,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,07 (д, J=6,85 Гц, 2 Н), 8,53 (д, J=6,85 Гц, 2 Н), 8,18 (д, J=6,60 Гц, 1 Н), 7,82 (д, J=0,98 Гц, 1 Н), 7,60 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 7,46 (дд, J=6,72, 1,71 Гц, 1 Н), 6,67 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 5,87-6,19 (м, 1 Н), 4,92-4,96 (м, 1 Н), 3,96-4,05 (м, 2 Н), 3,80 (тд, J=14,70, 3,61 Гц, 2 Н), 3,60-3,69 (м, 1 Н), 3,51 (шдд, J=10,94, 5,44 Гц, 5 Н), 3,37 (шт, J=7,89 Гц, 2 Н), 2,78-2,85 (м, 4 Н), 2,61-2,72 (м, 1 Н), 2,41-2,53 (м, 1 Н), 1,78-1,99 (м, 6 Н).

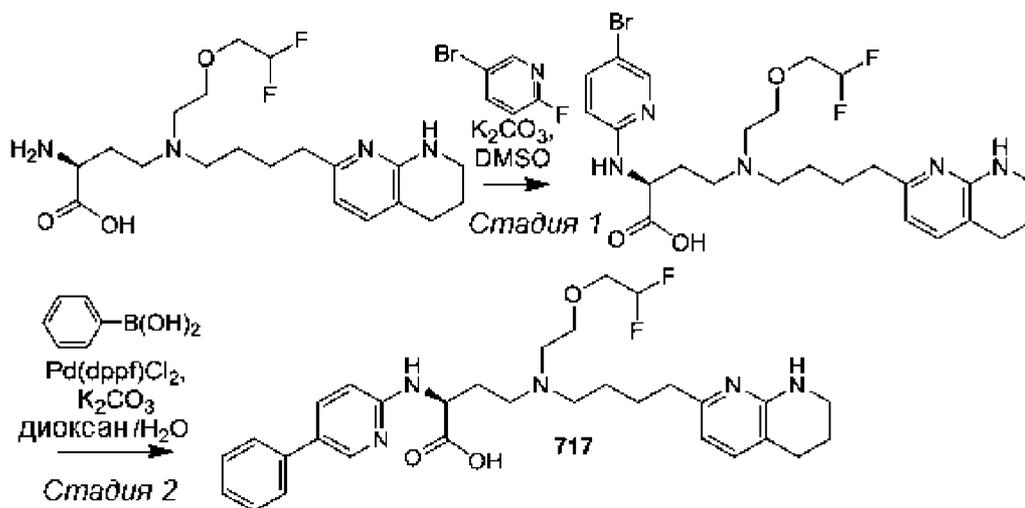
Схема 62, соединение 716:



Стадия 1: **(S)-2-((4-бромпиридин-2-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокс)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокс)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (500 мг, 1,11 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляли K_2CO_3 (766 мг, 5,54 ммоль) и 4-бром-2-фторпиридин (234 мг, 1,33 ммоль) и нагревали полученную смесь до 130 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=571,2 (M+H)^+$.

Стадия 2: **(S)-4-((2-(2,2-дифторэтокс)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота**: К смеси (S)-2-((4-бромпиридин-2-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокс)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (50 мг, 88 мкмоль) и фенилбороновой кислоты (32 мг, 263 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (7 мг, 9 мкмоль) и K_2CO_3 (36 мг, 263 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=568,3 (M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,00 (д, $J=6,60$ Гц, 1 H), 7,81-7,86 (м, 2 H), 7,56-7,61 (м, 4 H), 7,45 (д, $J=1,34$ Гц, 1 H), 7,35 (дд, $J=6,79, 1,65$ Гц, 1 H), 6,65 (д, $J=7,34$ Гц, 1 H), 5,86-6,17 (м, 1 H), 4,75-4,80 (м, 1 H), 3,95-4,03 (м, 2 H), 3,80 (тд, $J=14,76, 3,61$ Гц, 2 H), 3,58-3,66 (м, 1 H), 3,47-3,56 (м, 5 H), 3,34-3,40 (м, 2 H), 2,76-2,84 (м, 4 H), 2,56-2,67 (м, 1 H), 2,34-2,46 (м, 1 H), 1,75-1,98 (м, 6 H).

Схема 63, соединение 717:



Стадия 1: **(S)-2-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота**: К смеси гидрохлорида (S)-2-амино-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (200 мг, 444 мкмоль) в ДМСО (3 мл) добавляли

(306 мг, 2,22 ммоль) и 5-бром-2-фторпиридин (94 мг, 532 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 130 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6, добавляя 1 М водн. HCl, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=571,2$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **2-((5-фенилпиридин-2-ил)амино)бутановая кислота**: К смеси (S)-2-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-4-((2-(2,2-дифторэтокси)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановой кислоты (20 мг, 35 мкмоль) и фенилбороновой кислоты (13 мг, 105 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (3 мг, 4 мкмоль) и K₂CO₃ (15 мг, 105 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=568,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,36 (д, J=9,35, 2,26 Гц, 1 H), 8,18 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 7,62-7,67 (м, 2 H), 7,59 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 7,48-7,54 (м, 2 H), 7,42-7,47 (м, 1 H), 7,37 (д, J=9,29 Гц, 1 H), 6,66 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 5,87-6,19 (м, 1 H), 4,79 (д, J=7,89, 5,44 Гц, 1 H), 3,95-4,05 (м, 2 H), 3,80 (тд, J=14,76, 3,61 Гц, 2 H), 3,57-3,65 (м, 1 H), 3,46-3,56 (м, 5 H), 3,34-3,40 (м, 2 H), 2,76-2,85 (м, 4 H), 2,57-2,68 (м, 1 H), 2,36-2,48 (м, 1 H), 1,77-1,99 (м, 6 H).

Соединение 718: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (150 мг, 331 мкмоль), 4-хлор-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (48 мг, 286) в t-AmOH (3

мл) добавляли 2,0 М *t*-BuONa в ТГФ (286 мкл, 572 мкмоль), затем *t*-BuXPhos-Pd-G3 (23 мг, 29 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, трет-бутил-(*S*)-4-(((*S*)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=584,4$ ($M+H$)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 80 мг, 141 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (1 мл) и ТФК (400 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=528,3$ ($M+H$)⁺.

Соединение 719: (*S*)-4-(((*S*)-2-фтор-3-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилпиразин-2-ил)амино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(*S*)-2-амино-4-(((*S*)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (211 мг, 467 мкмоль) и 2-хлор-6-метилпиразина (50 мг, 389 мкмоль) в *t*-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М *t*-BuONa в ТГФ (389 мкл, 778 мкмоль), затем *t*-BuXPhos-Pd-G3 (31 мг, 39 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, трет-бутил-(*S*)-4-(((*S*)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилпиразин-2-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=545,4$ ($M+H$)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 268 мг, 494 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (1,5 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=489,3$ ($M+H$)⁺.

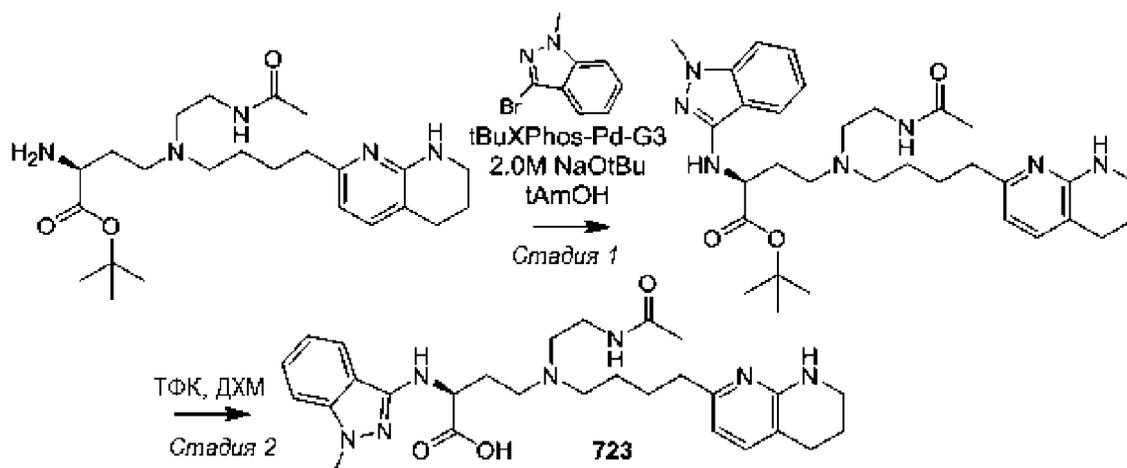
Соединение 720: (*S*)-4-(((*S*)-2-фтор-3-метоксипропил)(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(*S*)-2-амино-4-(((*S*)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (211 мг, 467 мкмоль) и 2-хлорхиноксалина (64 мг, 389 мкмоль) в *t*-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М *t*-BuONa в ТГФ (389 мкл, 778 мкмоль), затем *t*-BuXPhos-Pd-G3 (31 мг, 39 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, трет-бутил-(*S*)-4-(((*S*)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиноксалин-2-иламино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=581,4$ ($M+H$)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 309 мг, 533 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (1,5 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток

очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=525,3$ (M+H)⁺.

Соединение 721: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (211 мг, 467 мкмоль) и 4-хлор-6-метил-2-(4-пиридил)пиримидина (80 мг, 389 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (389 мкл, 778 мкмоль), затем t-BuXPhos-Pd-G3 (31 мг, 39 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, трет-бутил-(S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метил-2-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=622,4$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 270 мг, 447 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (1,5 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=566,3$ (M+H)⁺.

Соединение 722: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (109 мг, 240 мкмоль) и 3-бром-1-метил-1H-индазола (42 мг, 200 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (200 мкл, 400 мкмоль), затем t-BuXPhos-Pd-G3 (31 мг, 39 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения, трет-бутил-(S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=583,4$ (M+H)⁺. Растворяли 150 мг, 258 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (1,5 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=527,3$ (M+H)⁺.

Схема 64, соединение 723:



Стадия 1: **(S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)бутаноат:** К смеси (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-аминобутаноата (130 мг, 290 мкмоль) и 3-бром-1-метил-1H-индазола (61 мг, 290 мкмоль) в t-AmOH (3 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (290 мкл, 580 мкмоль), затем t-Bu Xphos Pd G3 (23 мг, 29 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=578,5$ (M+H)⁺.

Стадия 2: **(S)-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(бензо[d]тиазол-2-иламино)бутановая кислота:** (S)-трет-бутил-4-((2-ацетамидоэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)бутаноат (200 мг, 346 мкмоль) растворяли в 3:1 смеси ДХМ/ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 522,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,79 (шт, J=5,40 Гц, 1 H), 7,70 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,24-7,34 (м, 2 H), 7,00 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,91 (т, J=6,73 Гц, 1 H), 6,43 (шс, 1 H), 6,22 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 4,11 (т, J=6,06 Гц, 1 H), 3,71 (с, 3 H), 3,22 (шт, J=5,29 Гц, 2 H), 3,12 (дт, J=12,68, 6,23 Гц, 2 H), 2,53-2,69 (м, 6 H), 2,31-2,46 (м, 4 H), 1,86-2,01 (м, 2 H), 1,71-1,77 (м, 5 H), 1,49-1,58 (м, 2 H), 1,35-1,45 (м, 2 H).

Соединение 724: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-3-иламино)бутановая кислота: К смеси (S)-трет-бутил-2-амино-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (151 мг, 334 мкмоль) и 3-бромпиридина (44 мг, 278 мкмоль) в t-AmOH (2 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (278 мкл, 556 мкмоль), затем t-BuXPhos-Pd-G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, (S)-трет-бутил-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридин-3-

иламино)бутаноата, ЖХМС (ИЭР+): $m/z=530,3$ (M+H)⁺, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 160 мг, 302 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл), добавляли ТФК (600 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=474,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,90 (д, J=2,45 Гц, 1 H), 7,74 (д, J=4,40 Гц, 1 H), 7,02-7,11 (м, 2 H), 6,85 (дд, J=8,38, 1,53 Гц, 1 H), 6,25 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 4,55-4,82 (м, 1 H), 3,84-4,02 (м, 1 H), 3,45-3,49 (м, 1 H), 3,39-3,43 (м, 1 H), 3,18-3,25 (м, 5 H), 2,64-2,69 (м, 4 H), 2,59 (шд, J=6,72 Гц, 4 H), 2,30-2,42 (м, 2 H), 1,86-1,93 (м, 1 H), 1,67-1,82 (м, 3 H), 1,46-1,59 (м, 2 H), 1,31-1,43 (м, 2 H).

Соединение 725: (S)-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(нафталин-1-иламино)бутановая кислота: К смеси трет-бутил-(S)-2-амино-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутаноата (151 мг, 334 мкмоль) и 1-иоднафталина (70 мг, 278 мкмоль) в t-AmOH (2 мл) добавляли 2,0 М t-BuONa в ТГФ (278 мкл, 556 мкмоль), затем t-BuXPhos-Pd-G3 (22 мг, 28 мкмоль) и нагревали полученную смесь до 100 °С в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, и затем концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения, трет-бутил-4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(нафталин-1-иламино)бутаноата, который использовали без дополнительной очистки. Растворяли 160 мг, 302 мкмоль промежуточного бутаноата в ДХМ (2 мл) и ТФК (600 мкл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ и затем хиральной СЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=491,3$ (M+H)⁺.

Соединение 726: (S)-4-((2-морфолиноэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хинозолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с 2-морфолиноэтан-1-амином, способ H с 4-хлорхинозолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=548,3$. [M+H]⁺, найдено 548,4.

Соединение 727: (2S)-4-((2,3-дигидропропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хинозолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с 3-аминопропан-1,2-дионом, способ H с 4-хлорхинозолином и способ P. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,87 (с, 1H), 8,54 (дд, J=8,7, 1,3 Гц, 1H), 8,19-8,05 (м, 1H), 7,97-7,79 (м, 2H), 7,58 (дд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,37 (дд, J=8,0, 5,9 Гц, 1H), 4,02 (д, J=19,8 Гц, 1H), 3,70-3,43 (м, 6H), 2,81 (дт, J=19,3, 6,9 Гц, 6H), 2,51 (м, 1H), 2,02-1,67 (м, 8H). ЖХМС, теоретическое значение $m/z=509,3$. [M+H]⁺, найдено 509,3.

Соединение 728: 4-((2-метоксиэтил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(нафталин-1-иламино)бутановая кислота. В результате хиральной СЖХ очистки примера 329. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=491,3$ (M+H)⁺.

Соединение 729: (2S)-4-((3-фтор-2-гидроксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота.

Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с 1-амино-3-фторпропан-2-олом, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=511,3$. $[M+H]^+$, найдено 511,3. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,86 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,88 (т, J=8,3 Гц, 2H), 7,63-7,53 (м, 1H), 6,98 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=7,4, 2,2 Гц, 1H), 5,37 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,50 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,38 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,79-3,45 (м, 6H), 2,93-2,62 (м, 6H), 2,04-1,71 (м, 7H).

Соединение 730: (S)-2-(хиназолин-4-иламино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-(тиазол-2-илметил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с тиазол-2-илметанаминном, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=532,2$. $[M+H]^+$, найдено 532,3.

Соединение 731: (S)-4-((2-(3-оксоморфолин)этил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота.

Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с 4-(2-аминоэтил)морфолин-3-оном, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=562,3$. $[M+H]^+$, найдено 562,3.

Соединение 732: (S)-4-(бензил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с бензиламином, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=525,3$. $[M+H]^+$, найдено 525,2.

Соединение 733: (S)-4-(((R)-2-гидроксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота.

Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-1-аминопропан-2-олом, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=493,3$. $[M+H]^+$, найдено 493,3.

Соединение 734: (2S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота.

Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (1,4-диоксан-2-ил)метанаминном, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС $[M+H]^+$ найдено 535,3. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,88 (с, 1H), 8,56 (дк, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 8,20-8,07 (м, 1H), 7,88 (ддд, J=7,2, 3,8, 2,5 Гц, 2H), 7,58 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,62 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,35 (ддд, J=8,0, 6,1, 1,8 Гц, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,84-3,66 (м, 4H), 3,66-3,40 (м, 5H), 3,29-3,17 (м, 2H), 2,80 (дт, J=21,2, 6,8 Гц, 5H), 2,68 (дт, J=16,3, 6,8 Гц, 1H), 2,49 (с, 1H), 2,02-1,64 (м, 8H).

Соединение 735: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-гидроксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота.

Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с 1-амино-3-фторпропан-2-олом, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС [M+H]⁺ найдено 511,2. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,87 (с, 1H), 8,56 (дт, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 8,14 (ддк, J=8,4, 7,1, 1,1 Гц, 1H), 7,94-7,80 (м, 2H), 7,58 (дт, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,62 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,38 (дд, J=8,3, 5,6 Гц, 1H), 4,50 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,38 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,27 (ддд, J=18,6, 9,1, 4,3 Гц, 1H), 3,75-3,41 (м, 6H), 2,92-2,63 (м, 5H), 2,54 (д, J=12,9 Гц, 1H), 2,11-1,65 (м, 7H).

Соединение 736: (S)-4-(((S)-2-гидроксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота.

Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (S)-1-аминопропан-2-олом, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение m/z=493,3. [M+H]⁺, найдено 493,3.

Соединение 737: (2S)-4-((морфолин-3-илметил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота.

Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с морфолин-3-илметанаминном, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС [M+H]⁺ найдено 534,2. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,85 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,67-8,53 (м, 1H), 8,13 (ддт, J=8,5, 7,2, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (тд, J=8,1, 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (дд, J=7,3, 1,4 Гц, 1H), 6,62 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,36 (ддд, J=10,3, 8,3, 5,5 Гц, 1H), 3,98 (дт, J=12,6, 3,3 Гц, 1H), 3,83 (дтд, J=16,5, 12,5, 7,2 Гц, 2H), 3,63-3,40 (м, 4H), 3,24-3,05 (м, 3H), 2,96 (дд, J=21,1, 13,3 Гц, 1H), 2,80 (дт, J=26,9, 6,4 Гц, 5H), 2,62-2,26 (м, 2H), 2,09-1,88 (м, 7H), 1,86-1,63 (м, 4H).

Соединение 738: (2S)-4-((3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота.

Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с 3-амино-1,1-дифторпропан-2-олом, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение m/z=529,3. [M+H]⁺, найдено 529,3.

Соединение 739: (S)-4-(((S)-2,3-дигидроксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота.

Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с 3-амино-1,1-дифторпропан-2-олом, способ H с 4-хлорхиназолином и способ P. ЖХМС [M+H]⁺ найдено 509,2. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,86 (с, 1H), 8,64-8,48 (м, 1H), 8,22-8,06 (м, 1H), 7,95-7,80 (м, 2H), 7,58 (дд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,62 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,36 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,76-3,40 (м, 5H), 2,81 (дт, J=18,5, 6,9 Гц, 6H), 2,49 (шс, 1H), 2,03-1,67 (м, 8H).

Соединение 740: (S)-4-((2-гидрокси-2-метилпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[2,3-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота.

Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 1-амино-2-метилпропан-2-олом, способ H с 4-хлорпиридо[2,3-d]пиримидином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение m/z=508,3. [M+H]⁺, найдено 508,3.

Соединение 741: (S)-4-((2-гидрокси-2-метилпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота.

Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 1-амино-2-

метилпропан-2-олом, способ Н с 4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=508,3$. $[M+H]^+$, найдено 508,3.

Соединение 742: (S)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-гидрокси-2-метилпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 1-амино-2-метилпропан-2-олом, способ Н с 1-амино-2-метилпропан-2-олом и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=539,3$. $[M+H]^+$, найдено 539,3.

Соединение 743: (S)-4-((2-гидрокси-2-метилпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 1-амино-2-метилпропан-2-олом, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=507,3$. $[M+H]^+$, найдено 507,3.

Соединение 744: (S)-4-(((S)-2-фтор-3-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-2-фтор-3-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=526,3$. $[M+H]^+$, найдено 526,3.

Соединение 745: (S)-4-(methoxy(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с O-метилгидроксиламином, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС $[M+H]^+$ найдено 465,2. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,83 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,53 (дд, J=8,6, 1,3 Гц, 1H), 8,12 (ддт, J=8,4, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,87 (ддд, J=8,4, 6,7, 1,1 Гц, 2H), 7,55 (дд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 6,57 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,41 (дд, J=9,3, 4,7 Гц, 1H), 3,62 (д, J=1,2 Гц, 3H), 3,50 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,02-2,88 (м, 2H), 2,89-2,76 (м, 3H), 2,70 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,50 (ддд, J=14,6, 7,4, 5,1 Гц, 1H), 2,37-2,20 (м, 1H), 1,96 (п, J=6,1 Гц, 2H), 1,81-1,47 (м, 4H).

Соединение 746: (S)-4-((2-метокси-2-метилпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метокси-2-метилпропан-1-амином, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=521,3$. $[M+H]^+$, найдено 521,3.

Соединение 747: (S)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)-4-((2-метокси-2-метилпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метокси-2-метилпропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-7-фтор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=553,3$. $[M+H]^+$, найдено 553,3.

Соединение 748: (S)-4-(((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с 3-(аминометил)оксетан-3-олом, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС $[M+H]^+$

найдено 521,2. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,81 (с, 1H), 8,47 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,18-8,03 (м, 1H), 7,93-7,75 (м, 2H), 7,58 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,63 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,29 (дд, J=8,8, 4,0 Гц, 1H), 4,69 (д, J=10,4 Гц, 4H), 3,90-3,43 (м, 4H), 3,30-3,15 (м, 1H), 3,06-2,56 (м, 6H), 2,30 (с, 1H), 2,16-1,69 (м, 6H).

Соединение 749: (S)-4-((2-метокси-2-метилпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[2,3-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метокси-2-метилпропан-1-амином, способ Н с 4-хлорпиридо[2,3-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=522,3. [M+H]⁺, найдено 522,3.

Соединение 750: (S)-4-((2-метокси-2-метилпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метокси-2-метилпропан-1-амином, способ Н с 4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=522,3. [M+H]⁺, найдено 522,3.

Соединение 751: (S)-4-((2-метокси-2-метилпропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с 2-метокси-2-метилпропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=535,3. [M+H]⁺, найдено 535,3.

Соединение 752: (S)-4-(((1-цианоциклопропил)метил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с 1-(аминометил)циклопропан-1-карбонитрил, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=514,3. [M+H]⁺, найдено 514,3.

Соединение 753: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=525,3. [M+H]⁺, найдено 525,3.

Соединение 754: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((2-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=539,3. [M+H]⁺, найдено 539,3.

Соединение 755: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-фтор-2-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-7-фтор-2-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=557,3. [M+H]⁺, найдено 557,3.

Соединение 756: (S)-2-(хиназолин-4-иламино)-4-((4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. К смеси (S)-4-(бензил(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(хиназолин-4-иламино)бутановой кислоты (87 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли 1 М водн. HCl (340 мкл, 0,34 ммоль), затем 20% мас. Pd(OH)₂/C (12 мг) и перемешивали полученную смесь в атмосфере H₂ в течение 6 часов, затем отфильтровывали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение m/z=435,2. [M+H]⁺, найдено 435,2.

Соединение 757: (S)-2-((8-фторхиназолин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-8-фторхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=525,3. [M+H]⁺, найдено 525,2.

Соединение 758: (S)-2-((7-фторхиназолин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-7-фторхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=525,3. [M+H]⁺, найдено 525,3.

Соединение 759: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((8-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-8-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=521,3. [M+H]⁺, найдено 521,3.

Соединение 760: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-7-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=539,3. [M+H]⁺, найдено 539,2.

Соединение 761: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-фторхиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-7-фторхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=545,3. [M+H]⁺, найдено 545,2.

Соединение 762: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((8-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-8-метилхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение m/z=539,3. [M+H]⁺, найдено 539,3.

Соединение 763: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((8-фторхиназолин-4-ил)амино)бутановая

кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ H с 4-хлор-8-фторхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=543,3$. $[M+H]^+$, найдено 543,3.

Соединение 764: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метилхиназолин-4-ил)амино)бутановая *кислота*. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-2-метоксипропан-1-амином, способ H с 4-хлор-7-метилхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=521,3$. $[M+H]^+$, найдено 521,3.

Соединение 765: (S)-2-((6-фторхиназолин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая *кислота*. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-2-метоксипропан-1-амином, способ H с 4-хлор-6-фторхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=525,3$. $[M+H]^+$, найдено 525,3.

Соединение 766: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-фторхиназолин-4-ил)амино)бутановая *кислота*. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ H с 4-хлор-6-фторхиназолином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=543,3$. $[M+H]^+$, найдено 545,3.

Соединение 767: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-иламино)бутановая *кислота*. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-2-метоксипропан-1-амином, способ H с 4-хлортиено[2,3-d]пиримидином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=513,3$. $[M+H]^+$, найдено 513,2.

Соединение 768: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-иламино)бутановая *кислота*. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ H с 4-хлортиено[2,3-d]пиримидином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=531,3$. $[M+H]^+$, найдено 531,2.

Соединение 769: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая *кислота*. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ H с 4-хлор-6-метилтиено[2,3-d]пиримидином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=545,3$. $[M+H]^+$, найдено 545,3.

Соединение 770: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая *кислота*. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-2-метоксипропан-1-амином, способ H с 4-хлор-6-метилтиено[2,3-d]пиримидином и способ P. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=527,3$. $[M+H]^+$, найдено 527,3.

Соединение 771: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлортиено[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=513,3$. $[M+H]^+$, найдено 513,2.

Соединение 772: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-6-метилтиено[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=527,3$. $[M+H]^+$, найдено 527,3.

Соединение 773: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлортиено[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=531,3$. $[M+H]^+$, найдено 531,2.

Соединение 774: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((6-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-6-метилтиено[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=545,3$. $[M+H]^+$, найдено 545,2.

Соединение 775: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-5-метилтиено[2,3-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=545,3$. $[M+H]^+$, найдено 545,2.

Соединение 776: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-5-метилтиено[2,3-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=527,3$. $[M+H]^+$, найдено 527,2.

Соединение 777: (S)-2-((7,8-дифторхиназолин-4-ил)амино)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-7,8-дифторхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=561,3$. $[M+H]^+$, найдено 561,3.

Соединение 778: (S)-2-((7,8-дифторхиназолин-4-ил)амино)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-

ил)бутил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4,7-дихлорхиназолином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=543,3$. $[M+H]^+$, найдено 543,3.

Соединение 779: (S)-4-(((S)-3-фтор-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, используя способ F с (S)-3-фтор-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=545,3$. $[M+H]^+$, найдено 545,2.

Соединение 780: (S)-4-(((R)-2-метоксипропил)-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)амино)-2-((7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с (R)-2-метоксипропан-1-амином, способ Н с 4-хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидином и способ Р. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=527,3$. $[M+H]^+$, найдено 527,3.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример В1 - Твердофазный анализ связывания интегрин $\alpha_v\beta_6$

На микропланшеты наносили покрытие из рекомбинантного человеческого интегрин $\alpha_v\beta_6$ (2 мкг/мл) в PBS (100 мкл/лунка, 25 °С, в течение ночи). Раствор с покрытием удаляли, промывали промывочным буфером (0,05% Tween 20; 0,5 мМ $MnCl_2$; в 1x TBS). Планшет блокировали, используя 200 мкл/лунку блокирующего буфера (1% BSA; 5% сахарозы; 0,5 мМ $MnCl_2$; в 1x TBS), при 37 °С в течение 2 часов. Добавляли разбавленные растворы экспериментальных соединений и комплекс LAP с рекомбинантным $TGF\beta_1$ (0,67 мкг/мл) в связывающем буфере (0,05% BSA; 2,5% сахарозы; 0,5 мМ $MnCl_2$; в 1x TBS). Планшет инкубировали в течение 2 часов при 25 °С, промывали и инкубировали 1 час с реагентом биотин-анти-hLAP. Связывающее антитело обнаруживали по стрептавидину, конъюгированному с пероксидазой. Значения IC_{50} для экспериментальных соединений рассчитывали по четырехпараметрической логистической регрессии.

Значения IC_{50} , полученные для ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$ для первой серии выбранных иллюстративных соединений, представлены в **таблице В-1**. Значения IC_{50} , полученные для ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$ для второй серии выбранных иллюстративных соединений, представлены в **таблице В-2**. Испытанные соединения представляли собой образцы соединений, полученных в соответствии со способами, описанными в разделе «Синтетические примеры», со стереохимической чистотой, указанной в примерах. Значения IC_{50} в **таблицах В-1** и **В-2** представлены в четырех диапазонах: ниже 50 нМ; от 50 нМ до 250 нМ; от более 250 нМ до 1000 нМ; и более 1000 нМ.

Таблица В-1

№ соединения	IC_{50} ингибирования $\alpha_v\beta_6$ (нМ) - диапазон	№ соединения	IC_{50} ингибирования $\alpha_v\beta_6$ (нМ) - диапазон
1	250-1000	2	250-1000

		4	50-250
5	<50	6	50-250
7	<50	8	50-250
9	>1000	10	<50
11	<50	12	<50
13	50-250	14	<50
15	<50	16	<50
17	<50	18	<50
19	<50	20	<50
21	<50	22	<50
23	<50	24	<50
25	<50	26	<50
27	<50	28	<50
29	<50	30	<50
31	<50	32	<50
33	<50	34	>1000
35	<50	36	>1000
37	50-250	38	<50
39	<50	40	<50
41	<50	42	<50
43	<50	44	<50
45	<50	46	<50
47	<50	48	<50
49	<50	50	<50
51	<50	52	<50
53	<50	54	<50
55	<50	56	<50
57	<50	58	<50
59	<50	60	<50
61	<50	62	<50
63	<50	64	<50
65	<50	66	<50

Таблица В-2

№ соединения	IC ₅₀ ингибирования αvβ ₆ (нМ) - диапазон	№ соединения	IC ₅₀ ингибирования αvβ ₆ (нМ) - диапазон
67	<50	68	<50
69	<50	70	<50
71	<50	72	<50
73	<50	74	<50
75	<50	76	<50
77	<50	78	<50
79	<50	80	<50
81	<50	82	<50
83	<50	84	250-1000
85	250-1000	86	50-250
87	250-1000	88	>1000
89	<50	90	<50
91	<50	92	<50
93	<50	94	<50
95	>1000	96	>1000

№ соединения	IC ₅₀ ингибирования $\alpha_V\beta_6$ (нМ) - диапазон	№ соединения	IC ₅₀ ингибирования $\alpha_V\beta_6$ (нМ) - диапазон
97	>1000	98	>1000
99	250-1000	100	<50
101	50-250	102	>1000
103	>1000	104	>1000
105	<50	106	<50
107	250-1000	108	>1000
109	<50	110	<50
111	<50	112	250-1000
		114	<50
115	50-250	116	50-250
117	<50	118	>1000
119	>1000	120	>1000
121	>1000	122	250-1000
123	<50	124	<50
125	50-250	126	>1000
127	250-1000	128	>1000
129	<50	130	<50
131	50-250	132	50-250
133	50-250	134	50-250
135	50-250	136	<50
137	<50	138	<50
139	<50	140	<50
141	50-250	142	>1000
143	50-250	144	50-250
145	<50	146	>1000
147	50-250		

Пример В2 - Предложенные соединения эффективно ингибируют $\alpha_V\beta_6$ в твердофазном анализе

Выбирали третью серию иллюстративных соединений для испытания в твердофазном анализе связывания интегрин $\alpha_V\beta_6$. Испытанные соединения представляли собой образцы соединений, полученных в соответствии со способами, описанными в разделе «Синтетические примеры», со стереохимической чистотой, указанной в примерах. Как и в **примере В1**, на микропланшеты наносили покрытие из рекомбинантного человеческого интегрин $\alpha_V\beta_6$ (2 мкг/мл) в PBS (100 мкл/лунка, 25 °С, в течение ночи). Раствор с покрытием удаляли, промывали промывочным буфером (0,05% Tween 20; 0,5 мМ MnCl₂; в 1x TBS). Планшет блокировали, используя 200 мкл/лунку блокирующего буфера (1% BSA; 5% сахарозы; 0,5 мМ MnCl₂; в 1x TBS), при 37 °С в течение 2 часов. Добавляли разбавленные растворы экспериментальных соединений и комплекс LAP с рекомбинантным TGF β_1 (0,67 мкг/мл) в связывающем буфере (0,05% BSA; 2,5% сахарозы; 0,5 мМ MnCl₂; в 1x TBS). Планшет инкубировали в течение 2 часов при 25 °С, промывали и инкубировали 1 час с реагентом биотин-анти-hLAP. Связывающее антитело обнаруживали по стрептавидину, конъюгированному с пероксидазой. Значения IC₅₀ для

экспериментальных соединений рассчитывали по четырехпараметрической логистической регрессии.

Пример В3 - Предложенные соединения эффективно ингибируют $\alpha_v\beta_1$ в твердофазном анализе

Выбирали четвертую серию иллюстративных соединений для испытания в твердофазном анализе связывания интегрин $\alpha_v\beta_1$. Испытанные соединения представляли собой образцы соединений, полученных в соответствии со способами, описанными в разделе «Синтетические примеры», со стереохимической чистотой, указанной в примерах. Как и в **примерах В1 и В2**, на микропланшеты наносили покрытие из рекомбинантного человеческого интегрин $\alpha_v\beta_1$ (2 мкг/мл) в PBS (100 мкл/лунка, 25 °С, в течение ночи). Раствор с покрытием удаляли, промывали промывочным буфером (0,05% Tween 20; 0,5 мМ $MnCl_2$; в 1x TBS). Планшет блокировали, используя 200 мкл/лунку блокирующего буфера (1% BSA; 5% сахарозы; 0,5 мМ $MnCl_2$; в 1x TBS), при 37 °С в течение 2 часов. Добавляли разбавленные растворы экспериментальных соединений и комплекс LAP с рекомбинантным $TGF\beta_1$ (0,67 мкг/мл) в связывающем буфере (0,05% BSA; 2,5% сахарозы; 0,5 мМ $MnCl_2$; в 1x TBS). Планшет инкубировали в течение 2 часов при 25 °С, промывали и инкубировали 1 час с реагентом биотин-анти-hLAP. Связывающее антитело обнаруживали по стрептавидину, конъюгированному с пероксидазой. Значения IC_{50} для экспериментальных соединений рассчитывали по четырехпараметрической логистической регрессии.

Пример В4 - Предложенные соединения эффективно ингибируют человеческий интегрин $\alpha_v\beta_6$

Выбирали пятую серию иллюстративных соединений для определения биохимической эффективности с использованием анализа близости ALPHASCREEN® (Perkin Elmer, Уолтем, штат Массачусетс) (нерадиоактивный гомогенный анализ усиления люминисценции при сближении с использованием гранул), описанного ранее (Ullman EF et al., Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, том 91, сс. 5426-5430, июнь 1994). Для проверки способности ингибиторов связываться с человеческим интегрином $\alpha_v\beta_6$, соединения-ингибиторы и интегрин инкубировали вместе с комплексом LAP с рекомбинантным $TGF\beta_1$ и биотинилированным анти-LAP антителом с акцепторными и донорными гранулами по рекомендациям производителя. Донорные гранулы были покрыты стрептавидином. Акцепторные гранулы содержали хелатообразующий агент, Ni-нитрилотриуксусную кислоту, для связывания с бxHis-меткой на человеческом интегрине $\alpha_v\beta_6$. Каждый раз инкубацию проводили при комнатной температуре в 50 мМ Tris-HCl, pH 7,5, 0,1% BSA с добавлением по 1 мМ $CaCl_2$ и $MgCl_2$. Порядок добавления реагентов был следующим: 1. интегрин $\alpha_v\beta_6$, экспериментальное соединение-ингибитор, LAP, биотинилированное анти-LAP антитело и акцепторные гранулы добавляли все вместе. 2. Через 2 часа добавляли донорные гранулы. Еще через 30 минут инкубации проводили считывание образцов.

Связывание интегрин оценивали посредством возбуждения донорных гранул при 680 нм и измерения результирующего флуоресцентного сигнала в диапазоне 520-620 нм на многорежимном планшетридере SynergyNeo2 производства компании Biotek Instruments (Винооски, штат Вермонт, США). Эффективность соединений оценивали посредством определения концентраций ингибитора, необходимых для снижения выхода флуоресцентного света на 50%. Анализ данных для определения IC_{50} проводили с помощью анализа нелинейной четырехпараметрической логистической регрессии в программном обеспечении Dotmatics ELN (Core Informatics Inc., Брэнфорд, штат Коннектикут).

Пример В5 - Предложенные соединения эффективно ингибируют человеческий интегрин $\alpha_v\beta_1$

Выбирали шестую серию иллюстративных соединений для определения биохимической эффективности с помощью анализа близости ALPHASCREEN®, описанного в **примере В4**. Для проверки способности ингибиторов связываться с человеческим интегрином $\alpha_v\beta_1$, соединения-ингибиторы и интегрин инкубировали вместе с биотинилированным очищенным человеческим фибронектином с акцепторными и донорными гранулами по рекомендациям производителя. Донорные гранулы были покрыты стрептавидином. Акцепторные гранулы содержали хелатообразующий агент, Ni-нитрилотриуксусную кислоту, для связывания с бхHis-меткой на человеческом интегрине $\alpha_v\beta_1$. Каждый раз инкубацию проводили при комнатной температуре в 50 мМ Tris-HCl, pH 7,5, 0,1% BSA с добавлением по 1 мМ CaCl₂ и MgCl₂. Порядок добавления реагентов был следующим: 1. интегрин $\alpha_v\beta_1$, экспериментальное соединение-ингибитор, биотинилированный фибронектин и акцепторные гранулы добавляли все вместе. 2. Через 2 часа добавляли донорные гранулы. Еще через 30 минут инкубации проводили считывание образцов.

Связывание интегрин оценивали посредством возбуждения донорных гранул при 680 нм и измерения результирующего флуоресцентного сигнала в диапазоне 520-620 нм на многорежимном планшетридере SynergyNeo2 производства компании Biotek Instruments (Винооски, штат Вермонт, США). Эффективность соединений оценивали посредством определения концентраций ингибитора, необходимых для снижения выхода флуоресцентного света на 50%. Анализ данных для определения IC_{50} проводили с помощью анализа нелинейной четырехпараметрической логистической регрессии в программном обеспечении Dotmatics ELN (Core Informatics Inc., Брэнфорд, штат Коннектикут).

Объединенные результаты ингибирования примеров В1, В2, В3, В4 и В5

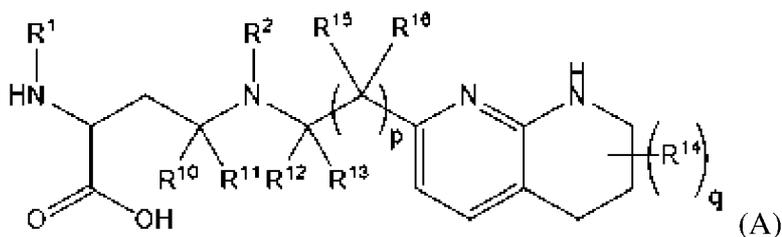
В **таблице В-3** (Фиг. 2) представлены данные IC_{50} из **примеров В1, В2, В3, В4 и В5** для ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$ в твердофазных анализах, а также для ингибирования человеческого интегрин $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$ в анализах ALPHASCREEN®. Данные IC_{50} представлены в четырех диапазонах: ниже 50 нМ; от 50 нМ до 250 нМ; от более 250 нМ до 1000 нМ; и более 1000 нМ.

Все ссылки в данном описании, такие как публикации, патенты, патентные заявки и опубликованные патентные заявки, в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

Несмотря на то, что изложенное выше изобретение подробно описано с помощью иллюстраций и примеров для обеспечения ясности понимания, специалистам в данной области техники понятно, что на практике могут быть реализованы некоторые незначительные изменения и модификации. Таким образом, данное описание и примеры не следует толковать как ограничение объема данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (А)



или его соль, где:

R^1 представляет собой C_6 - C_{14} арил или 5-10-членный гетероарил, причем C_6 - C_{14} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены группой R^{1a} ;

R^2 представляет собой водород; дейтерий; C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} ; $-OH$; $-O$ - C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} ; C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{2b} ; $-O$ - C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{2b} ; 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный группой R^{2c} ; или $-S(O)_2R^{2d}$; при условии, что любой атом углерода, напрямую связанный с атомом азота, необязательно замещен фрагментом R^{2a} , отличным от галогена;

каждый R^{1a} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкенил, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, C_6 - C_{14} арил, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-NR^4R^5$, $-NO_2$, $C=NH(OR^3)$, $-C(O)R^3$, $-OC(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)R^4$, $-NR^3C(O)OR^4$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-NR^3S(O)R^4$, $-NR^3S(O)_2R^4$, $-S(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$ или $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, где каждый R^{1a} , если это возможно, независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, оксо, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-CN$, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-P(O)(OR^6)(OR^7)$, C_3 - C_8 циклоалкилом, 3-12-членным гетероциклом, 5-10-членным гетероарилом, C_6 - C_{14} арилом или C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, оксо, $-OH$ или галогеном;

каждый R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} и R^{2f} независимо представляет собой оксо или R^{1a} ;

R^{2d} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2e} или C_3 - C_5 циклоалкилом, необязательно замещенным группой R^{2f} ;

R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, причем C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл для R^3 независимо необязательно замещены галогеном, дейтерием, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ или C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-OH$ или оксо;

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, причем C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл для R^4 и R^5

независимо необязательно замещены дейтерием, галогеном, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-\text{OH}$ или оксо;

или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклический, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, оксо или $-\text{OH}$;

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

или R^6 и R^7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклический, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном или оксо;

R^8 и R^9 , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

или R^8 и R^9 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклический, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, оксо или галогеном;

каждый R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород или дейтерий;

R^{14} представляет собой дейтерий;

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода, дейтерия или галогена;

каждый R^{16} независимо выбран из водорода, дейтерия или галогена; и

r равен 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

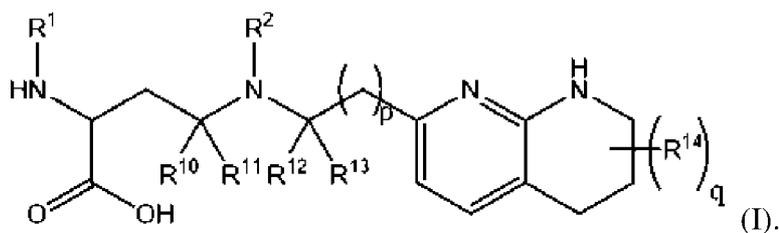
R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} ; $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{2b} ; 3-12-членный гетероциклический, необязательно замещенный группой R^{2c} ; или $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2d}$;

R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклический, причем $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклический для R^3 независимо необязательно замещены галогеном, дейтерием, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-\text{OH}$ или оксо;

каждый R^{15} представляет собой водород; и

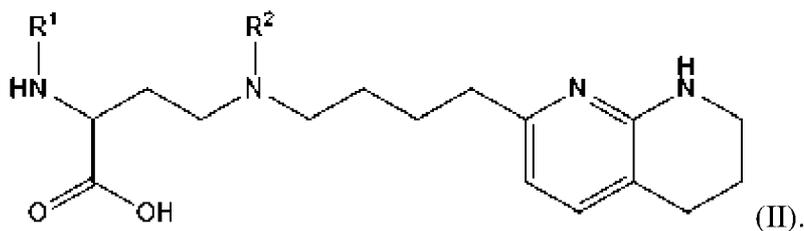
каждый R^{16} представляет собой водород;

и представленное формулой (I):



3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его соль, отличающиеся тем, что по меньшей мере один из R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} , R^{2f} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} представляет собой дейтерий.

4. Соединение по п. 1 или п. 2 или его соль, отличающиеся тем, что R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляют собой водород; p равен 3; и указанное соединение представлено соединением формулы (II):



5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой:

пиримидинил, хиназолинил, пиразолопиримидинил, пиразинил, хинолинил, пиридопиримидинил, тиенопиримидинил, пиридинил, пирролопиримидинил, хиноксалинил, индазоллил, бензотиазоллил, нафталинил, принил или изохинолинил; и

необязательно замещен дейтерием, гидроксигруппой, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 пергалогеналкилом, C_1 - C_6 алкоксилем, C_3 - C_8 циклоалкилом, C_3 - C_8 галогенциклоалкилом, C_3 - C_8 циклоалкоксилем, 5-10-членным гетероарилем, C_6 - C_{14} арилом, циано, амино, алкиламино или диалкиламино.

7. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой:

пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, хиназолин-4-ил, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил, 1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил, пиразин-2-ил, хинолин-4-ил, пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил, пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил, пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил, тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил, тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил, тиенопиримидин-4-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, 7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил, хиноксалин-2-ил, 1H-индазол-3-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, нафталин-1-ил, 9H-пурин-6-ил или изохинолин-1-ил; и

необязательно замещен: одним или более атомами дейтерия; метилом; циклопропилом; фтором; хлором; бромом; дифторметилом; трифторметилом; метилом и трифторметилом; метокси; циано; диметиламино; фенилом; пиридин-3-илом; или пиридин-4-илом.

8. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

9. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} , где R^{1a} представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном.

10. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, необязательно замещенный пиразолилом, метилом, дифторметилом или трифторметилом.

11. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой пиримидин-4-ил, замещенный и метилом, и трифторметилом.

12. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой хиназолин-4-ил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

13. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой хиназолин-4-ил, необязательно замещенный галогеном, C_1 - C_6 алкилом, который необязательно замещен галогеном, или C_1 - C_6 алкокси.

14. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой хиназолин-4-ил, необязательно замещенный фтором, хлором, метилом, трифторметилом или метокси.

15. Соединение по любому из пп. 3-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой:

водород;

дейтерий;

гидроксид; или

C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкоксил, необязательно замещенный: дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 алкоксилем, C_3 - C_8 циклоалкилом, C_3 - C_8 галогенциклоалкилом, C_3 - C_8 циклоалкоксилем, C_6 - C_{14} арилом, C_6 - C_{14} арилокси, 5-10-членным гетероарилом, 5-10-членным гетероарилокси, 3-12-членным гетероциклилом, который необязательно замещено оксогруппой, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)R^4$ или $-S(O)_2R^3$.

16. Соединение по любому из пп. 3-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой:

метил, метокси, этил, этокси, пропил, циклопропил или циклобутил;

каждый из которых необязательно замещен одним или более из: гидроксид, метокси, этокси, ацетамида, фтора, фторалкила, фенокси, диметиламида, метилсульфонила, циклопропоксила, пиридин-2-илокси, необязательно метилированного или фторированного пиридин-3-илокси, N-морфолинила, N-пирролидин-2-онила, диметилпирозол-1-ила, диоксиран-2-ила, морфолин-2-ила, оксетан-3-ила, фенила, тетрагидрофуран-2-ила, тиазол-2-ила; то есть

каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из дейтерия, гидрокси, метила, фтора, циано или оксо.

17. Соединение по любому из пп. 1-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} .

18. Соединение по любому из пп. 1-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой: галоген; C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный галогеном; 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом; $-NR^4R^5$; $-NR^3C(O)R^4$; $-S(O)_2R^3$; или оксо.

19. Соединение по любому из пп. 1-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой: фтор; циклобутил, замещенный фтором; пиразолил, замещенный метилом; или $-S(O)_2CH_3$.

20. Соединение по любому из пп. 1-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой $-OR^3$.

21. Соединение по любому из пп. 1-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой $-OR^3$, и R^3 представляет собой: водород; C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном; C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный галогеном; C_6-C_{14} арил, необязательно замещенный галогеном; или 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном или C_1-C_6 алкилом.

22. Соединение по любому из пп. 1-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой $-OR^3$, и R^3 представляет собой: водород; метил; этил; дифторметил; $-CH_2CHF_2$; $-CH_2CF_3$; циклопропил, замещенный фтором; фенил, необязательно замещенный фтором; или пиридинил, необязательно замещенный фтором или метилом.

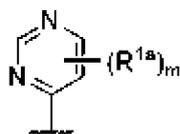
23. Соединение по любому из пп. 1-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой $-CH_2CH_2OCH_3$.

24. Соединение по любому из пп. 1-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный и галогеном, и группой OR^3 , где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил.

25. Соединение по любому из пп. 1-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{2b} .

26. Соединение по любому из пп. 1-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой циклопропил.

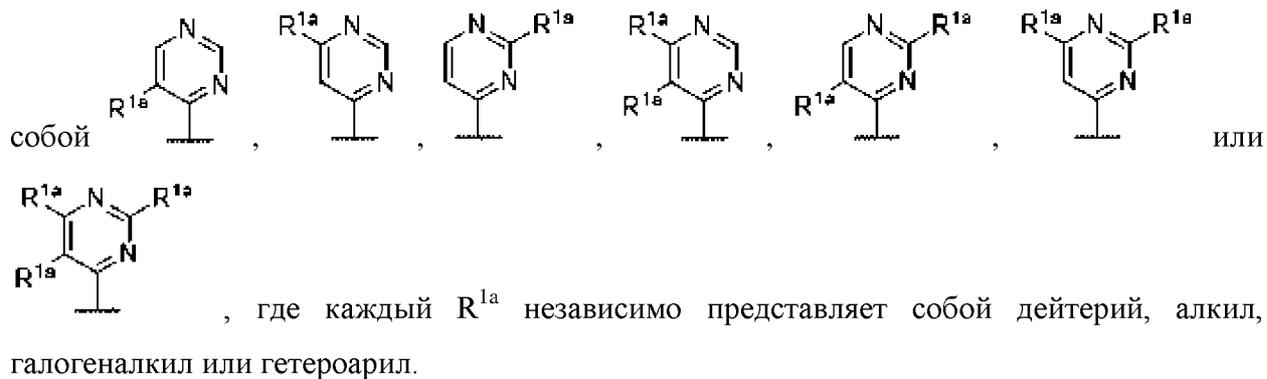
27. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1



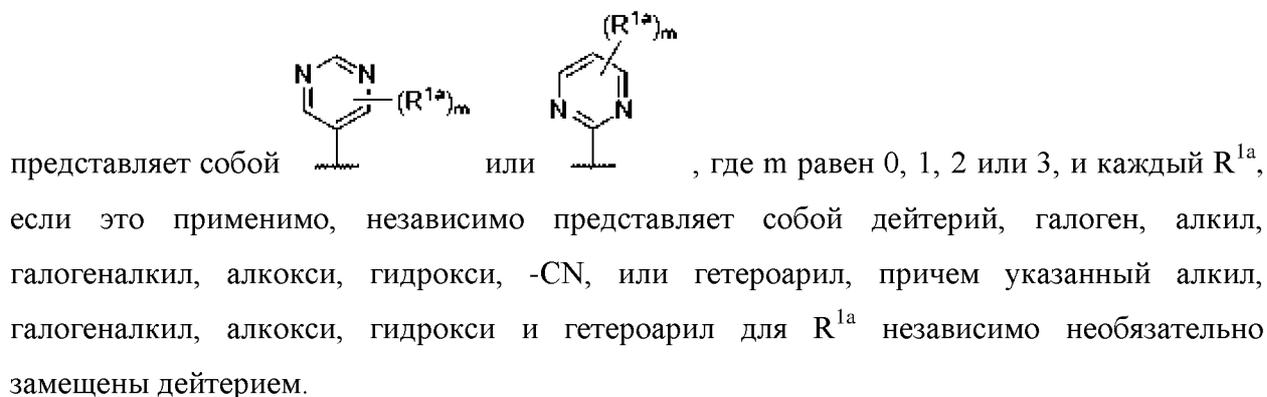
представляет собой $(R^{1a})_m$, где m равен 0, 1, 2 или 3, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил,

алкокси, гидрокси, -CN, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидрокси и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

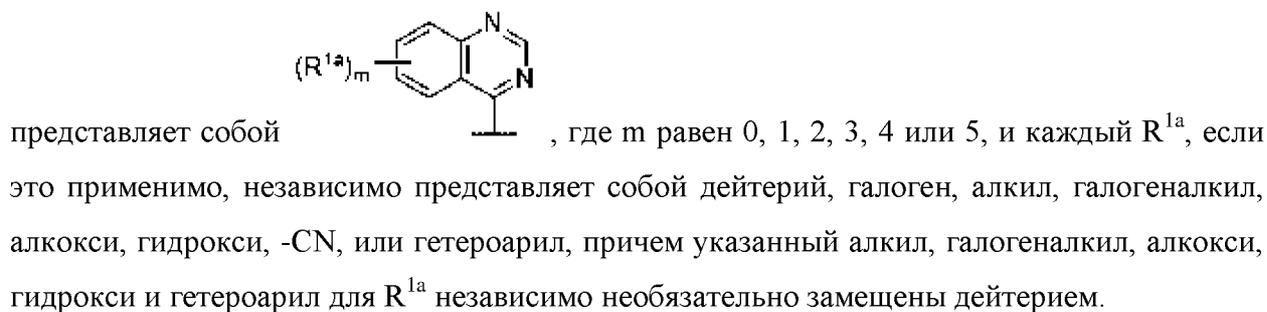
28. Соединение по п. 27 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет



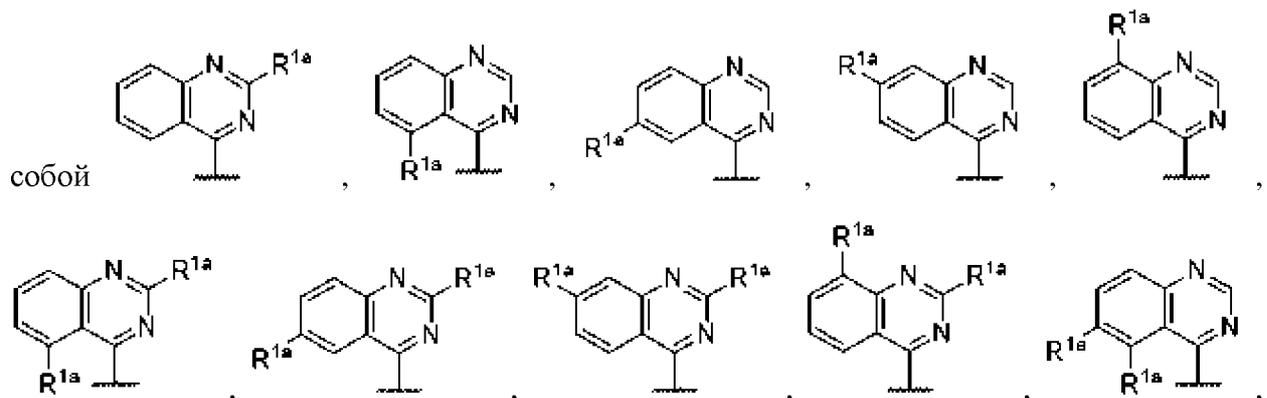
29. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1

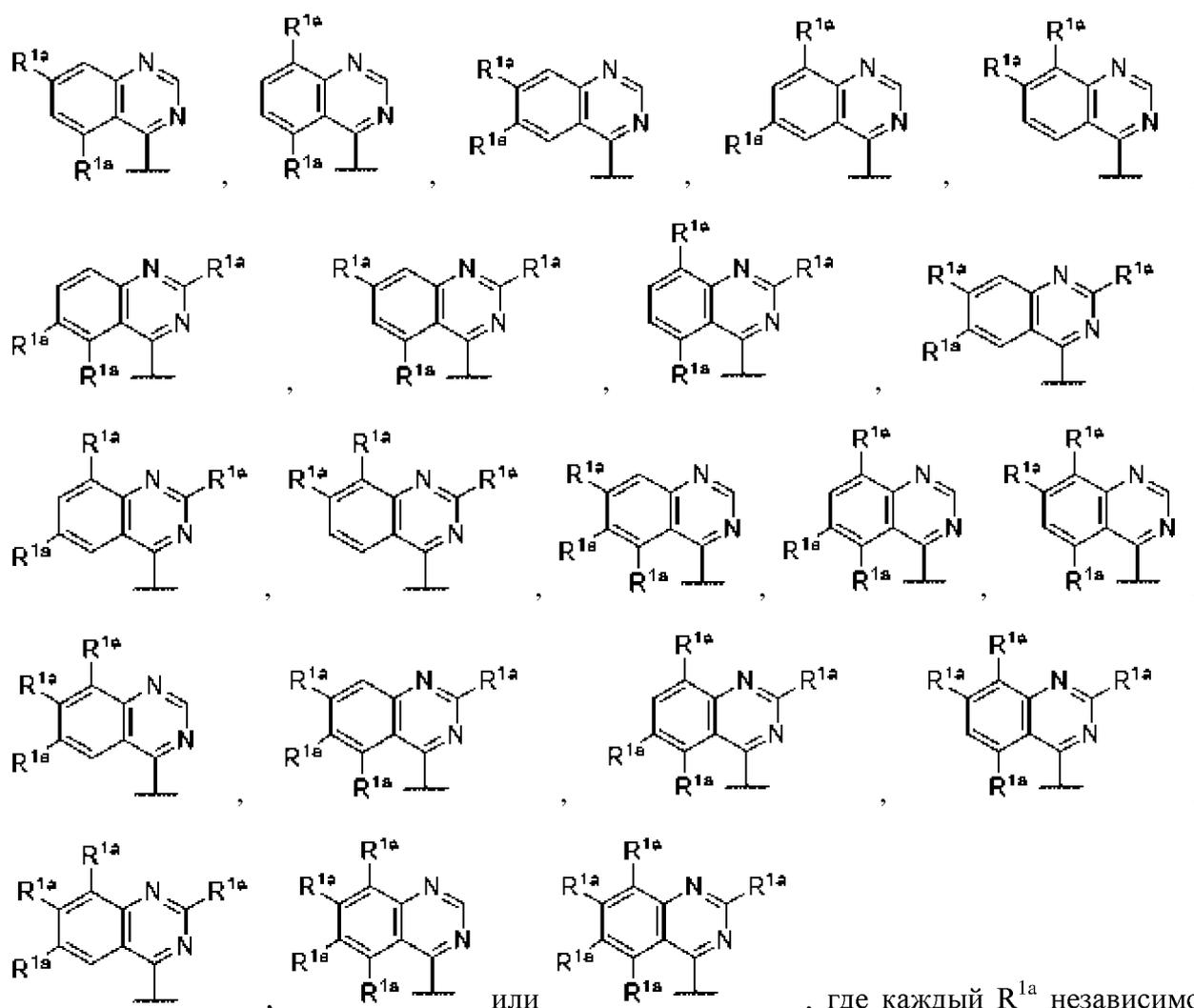


30. Соединение по любому из пп. 1-14 или его соль, отличающиеся тем, что R^1



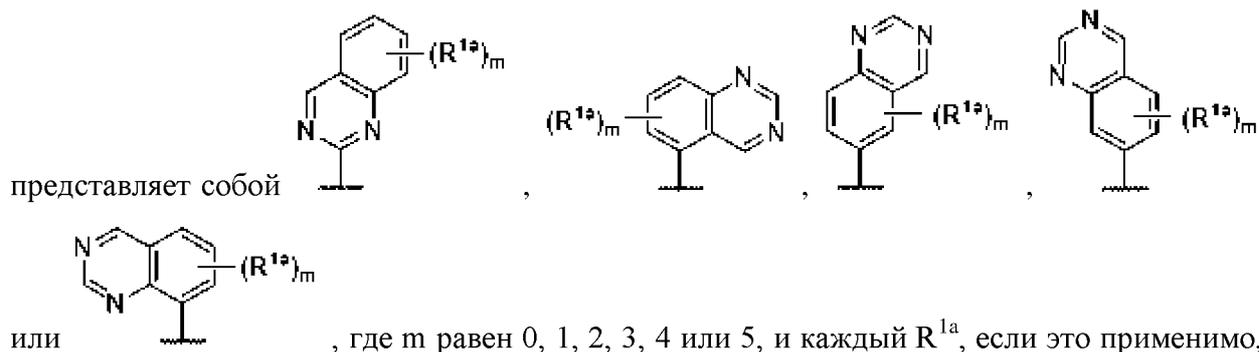
31. Соединение по п. 30 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет





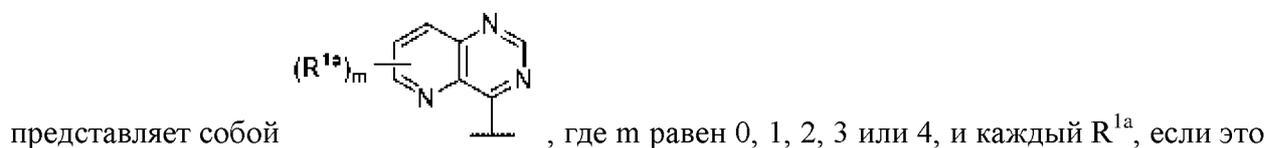
, где каждый R^{1a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил или алкокси.

32. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1



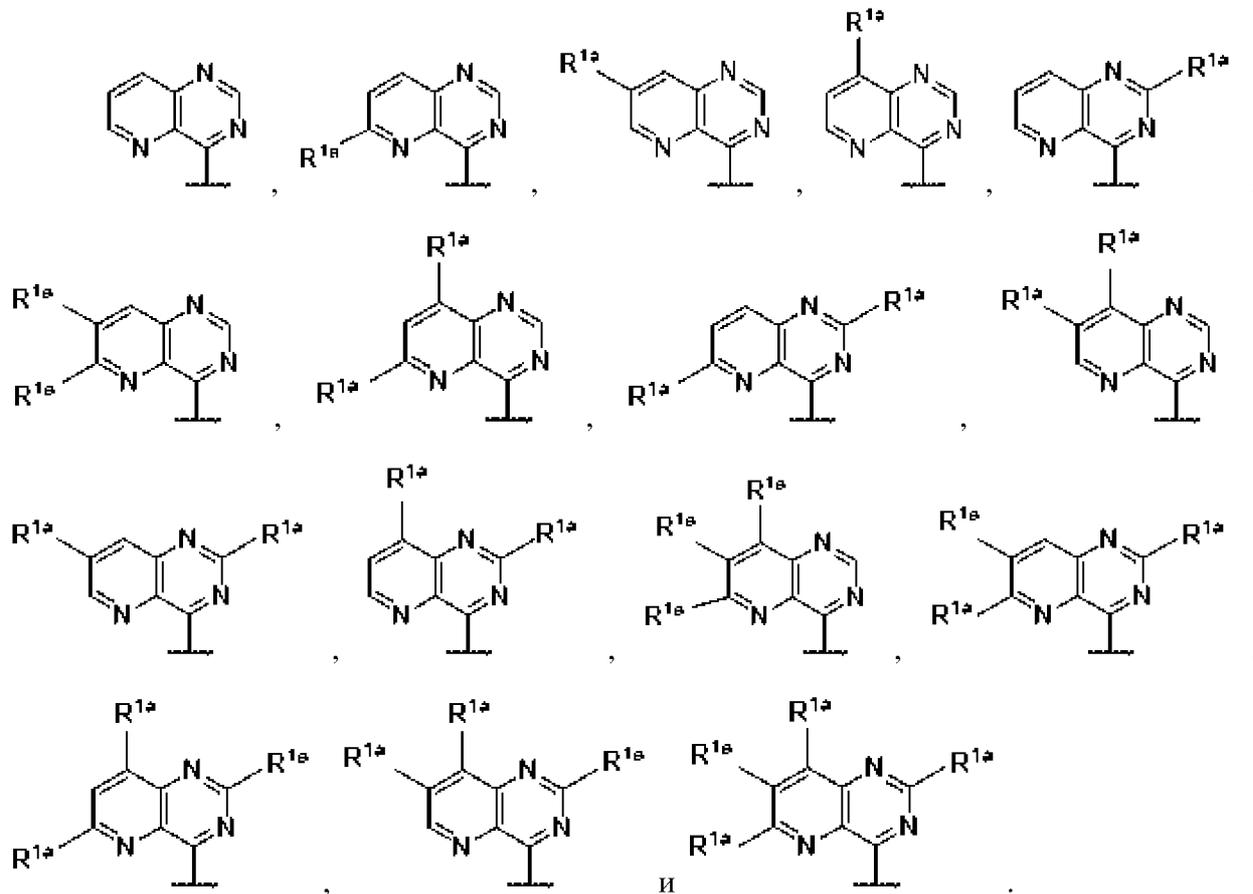
представляет собой $(R^{1a})_m$, где m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, -CN, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

33. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1

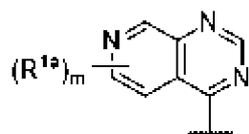


применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, -CN, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

34. Соединение по п. 33 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 выбран из группы, состоящей из

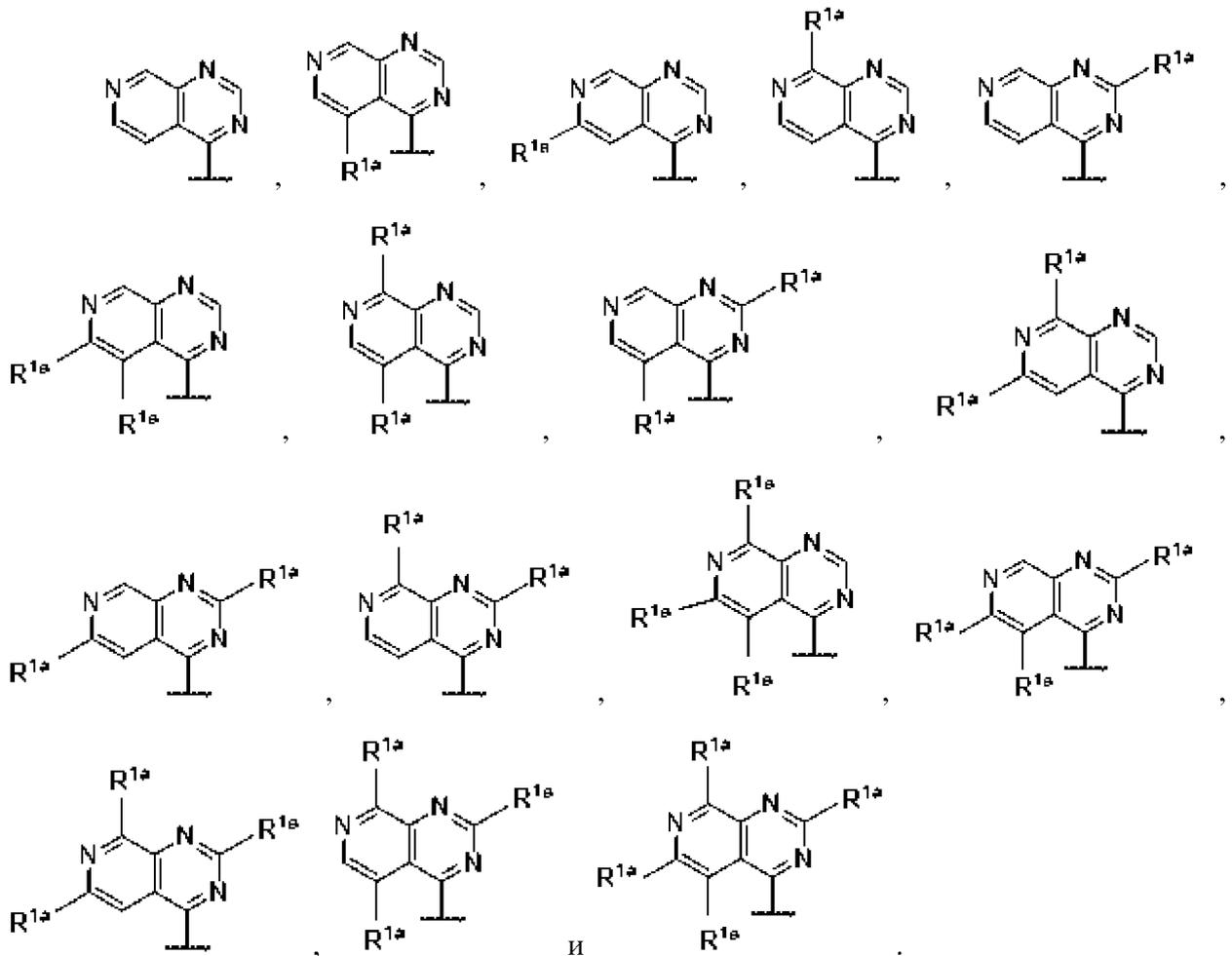


35. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1

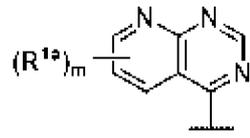


представляет собой , где m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, -CN, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

36. Соединение по п. 35 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 выбран из группы, состоящей из

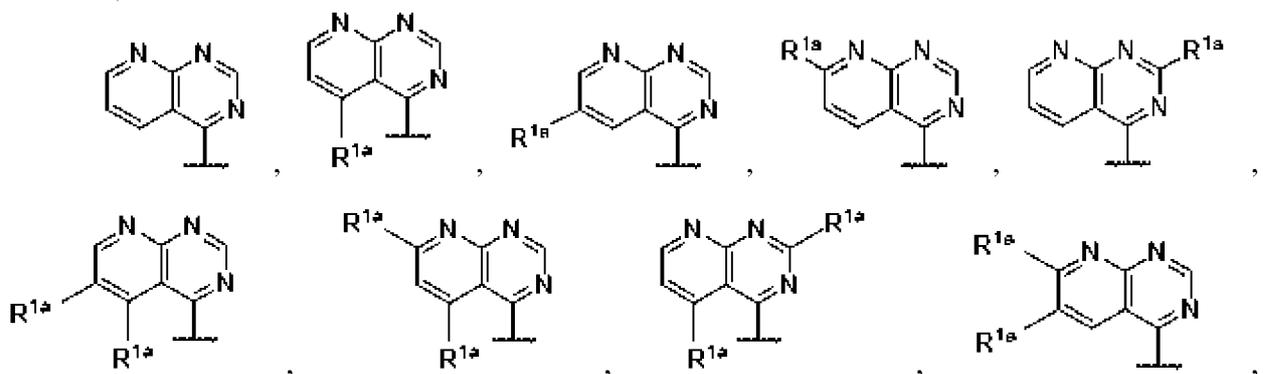


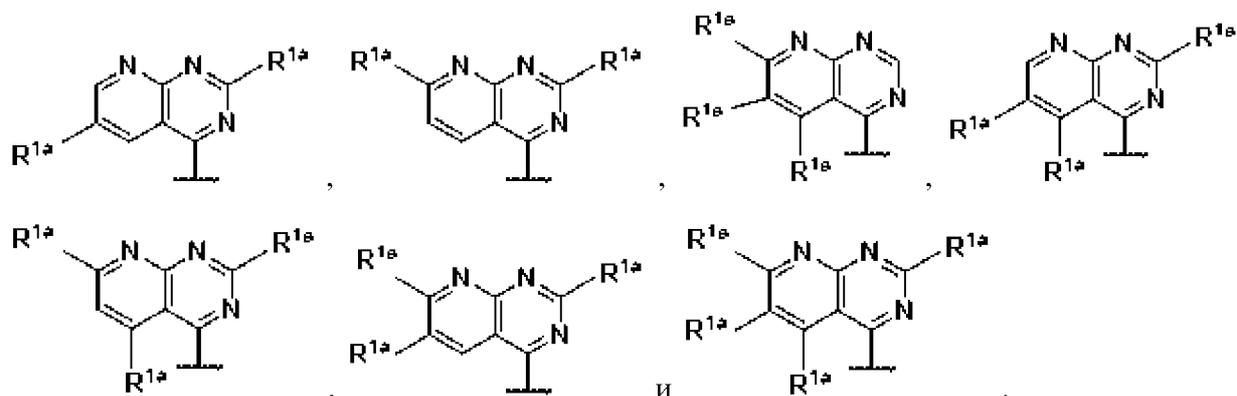
37. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1



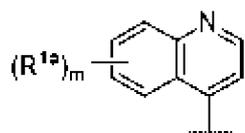
представляет собой $(R^{1a})_m$, где m равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, $-CN$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

38. Соединение по п. 37 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 выбран из группы, состоящей из



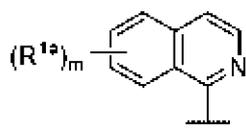


39. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1



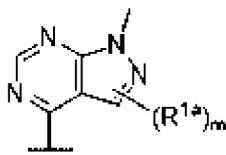
представляет собой , где m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, $-CN$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

40. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1



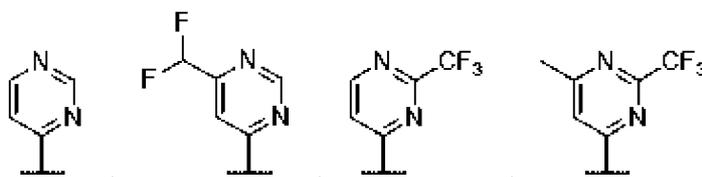
представляет собой , где m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, $-CN$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

41. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1

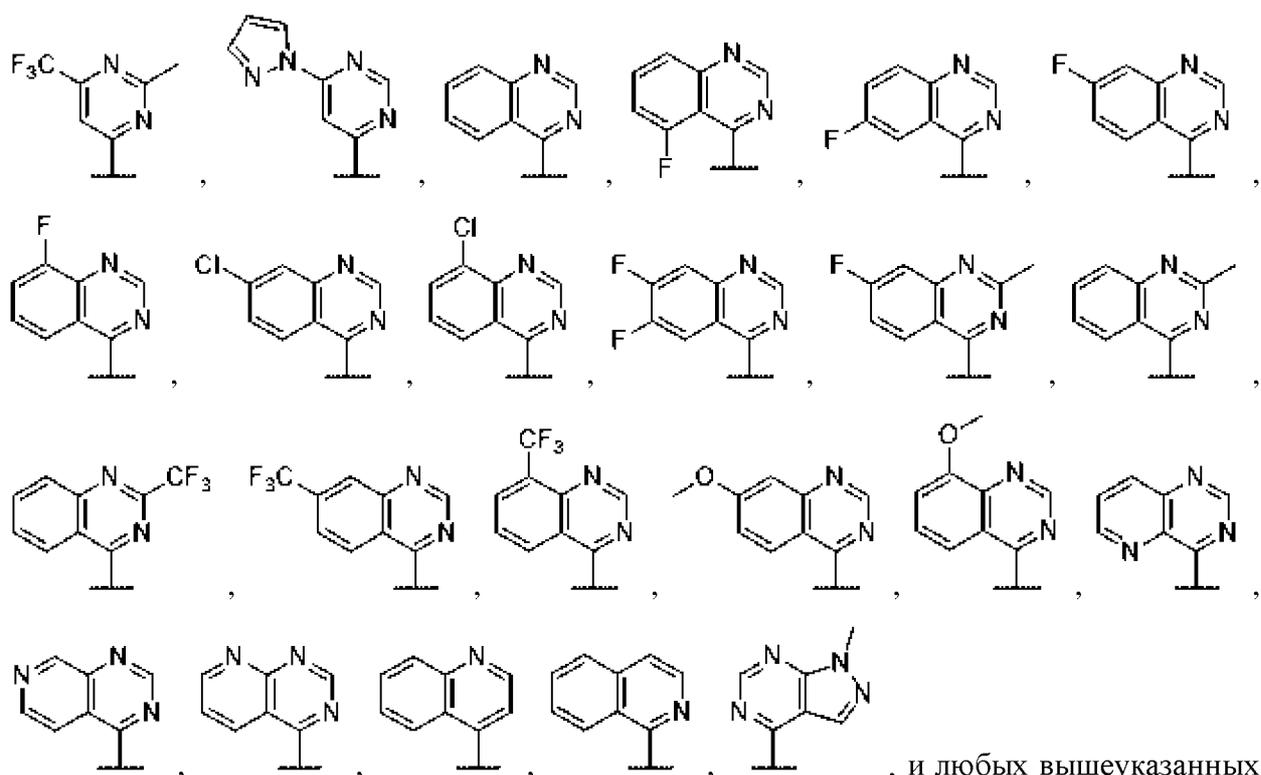


представляет собой , где m равен 0, 1 или 2, и каждый R^{1a} , если это применимо, независимо представляет собой дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, $-CN$, или гетероарил, причем указанный алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид и гетероарил для R^{1a} независимо необязательно замещены дейтерием.

42. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1

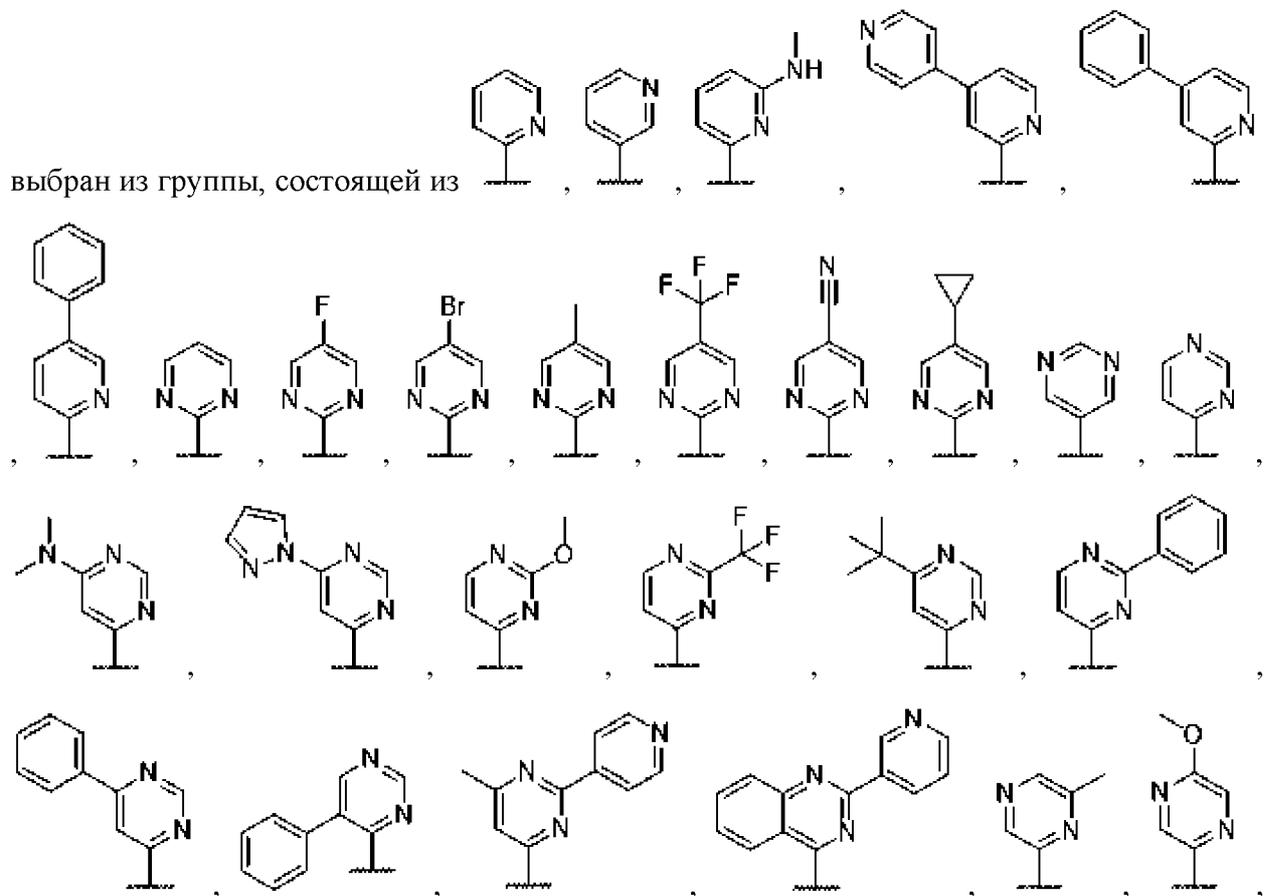


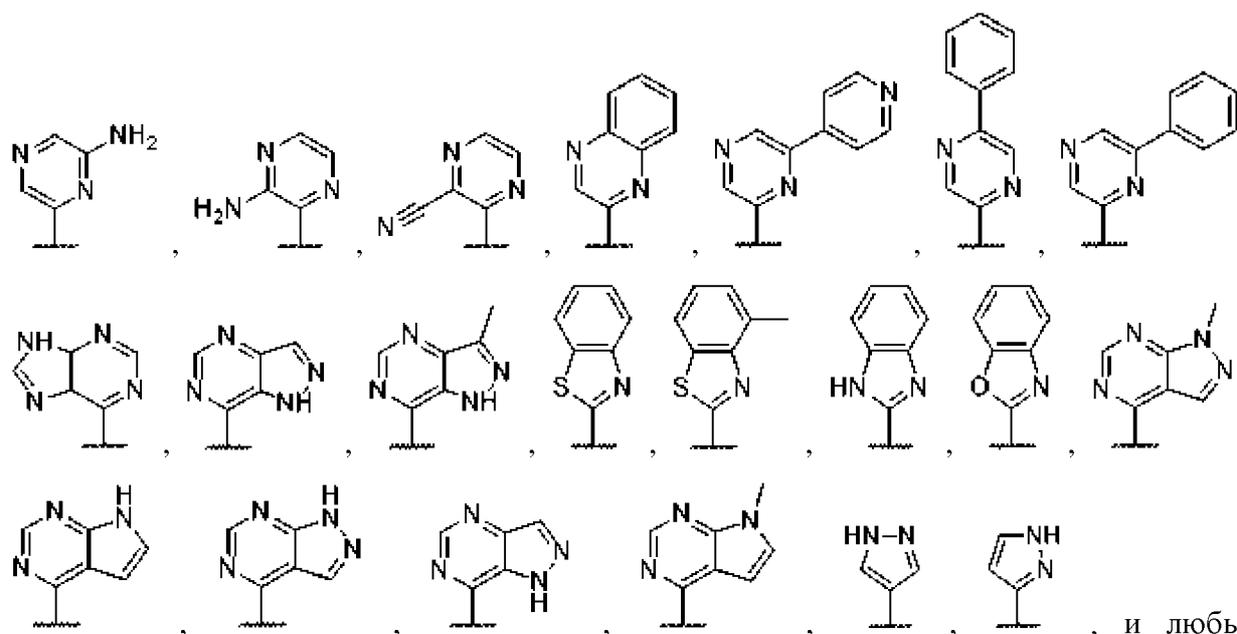
выбран из группы, состоящей из



групп, в которых любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия.

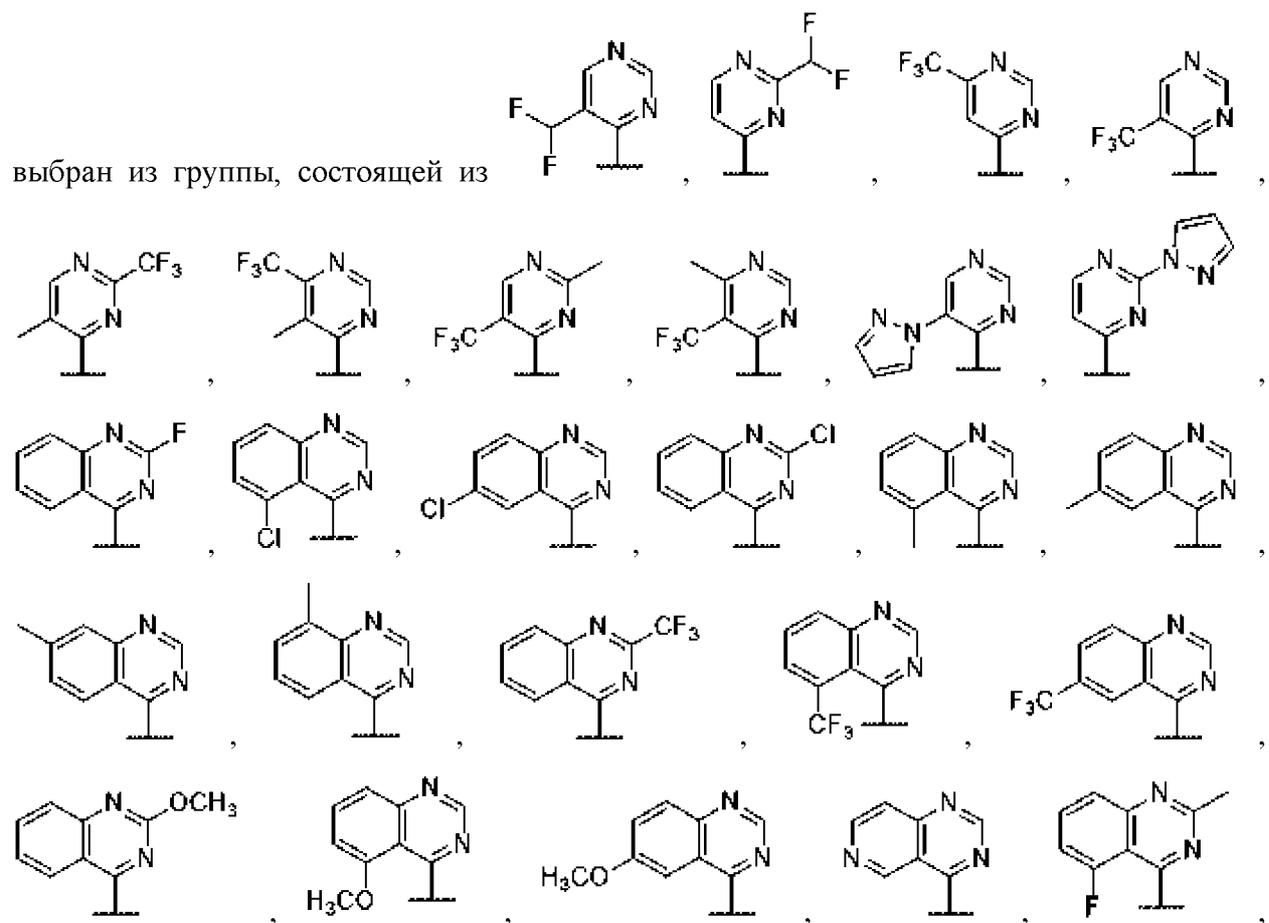
43. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R¹

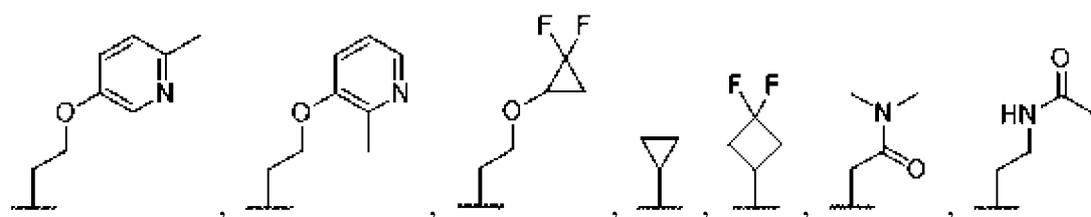




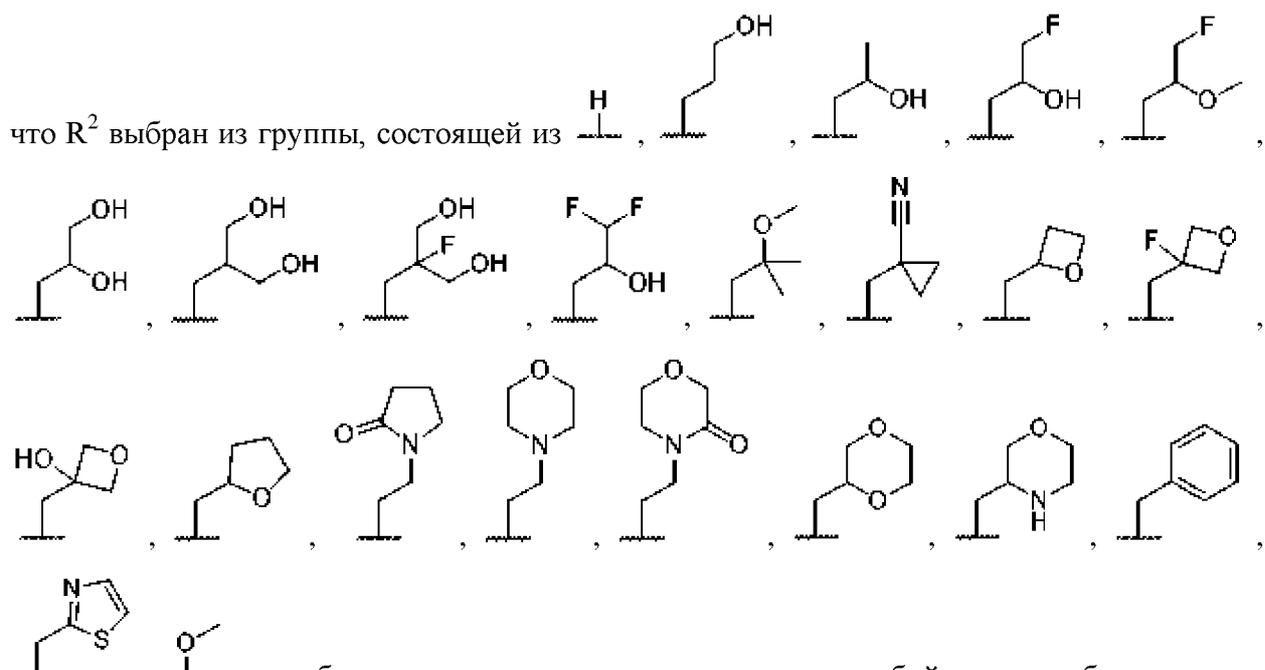
вышеуказанных групп, в которых любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия.

44. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R¹




 , и любых вышеуказанных групп, в которых любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия.

48. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем,

что R^2 выбран из группы, состоящей из
 
 , и любых вышеуказанных групп, в которых любой один или более атомов водорода заменены на атом(ы) дейтерия.

49. Соединение по любому пп. 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_3 - C_5 алкил, замещенный и фтором, и группой $-OCH_3$.

50. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой $-OR^3$, и R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный фтором.

51. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой $-OR^3$, и R^3 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный фтором или метилом.

52. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой галоген.

53. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой дейтерий.

54. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a}

представляет собой 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо-группой.

55. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой 4-5-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо-группой.

56. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой C_6-C_{14} арил, необязательно замещенный галогеном или группой $-OR^6$.

57. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном или группой $-OR^6$.

58. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом.

59. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой пиразолил, необязательно замещенный метилом.

60. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный группой $-CN$, галогеном или группой $-OR^6$.

61. Соединение по любому из пп. 1-14 или 27-45 или его соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный группой R^{2a} , где R^{2a} представляет собой $-S(O)_2R^3$.

62. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой пиридил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

63. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой индазолил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

64. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой 1H-пирролопиридил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

65. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой хинолинил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

66. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

67. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой инданил, необязательно замещенный группой R^{1a} .

68. Соединение или его соль, выбранные из соединений № 1-66 на Фиг. 1.

69. Соединение или его соль, выбранные из соединений № 1-147.

70. Соединение или его соль, выбранные из соединений № 1-665.

71. Соединение или его соль, выбранные из соединений № 1-780.

72. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-71 или его соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

73. Способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по любому пп. 1-71 или его фармацевтически приемлемой соли.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких, фиброз печени, фиброз кожи, фиброз сердца, фиброз почек, желудочно-кишечный фиброз, первичный склерозирующий холангит или билиарный фиброз.

75. Способ по п. 73, отличающийся тем, что фиброзное заболевание представляет собой фиброз печени, фиброз сердца, первичный склерозирующий холангит или билиарный фиброз.

76. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1-71 или его фармацевтически приемлемую соль.

77. Набор по п. 76, дополнительно содержащий инструкции по лечению фиброзного заболевания.

78. Способ ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$ у индивидуума, включающий введение соединения по любому из пп. 1-71 или его фармацевтически приемлемой соли.

79. Способ ингибирования активации TGF β в клетке, включающий введение в клетку соединения по любому из пп. 1-71 или его фармацевтически приемлемой соли.

80. Применение соединения по любому из пп. 1-71 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения фиброзного заболевания.

81. Соединение по любому из пп. 1-71 или его соль для применения для ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$, где указанное применение включает приведение в контакт интегрин $\alpha_v\beta_6$ с определенным количеством соединения, эффективным для ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$.

82. Способ модулирования активности по меньшей мере одного интегрин у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту определенного количества соединения по любому из пп. 1-71 или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного для модулирования активности по меньшей мере одного интегрин у данного субъекта, причем по меньшей мере один интегрин включает по меньшей мере один из интегрин $\alpha_v\beta_1$ и интегрин $\alpha_v\beta_6$.

83. Способ по п. 82, включающий ингибирование у субъекта активности одного или обоих из интегрин $\alpha_v\beta_1$ и интегрин $\alpha_v\beta_6$.

84. Способ по п. 82 или п. 83, отличающийся тем, что указанный субъект страдает или имеет риск фиброзного заболевания, выбранного из группы, состоящей из: идиопатического фиброза легких (IPF), интерстициальной болезни легких, вызванного облучением фиброза легких, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, вызванного алкогольной болезнью

печени, синдрома Альпорта, первичного склерозирующего холангита (PSC), первичного билиарного цирроза, билиарной атрезии, интерстициальной болезни легких, связанной с системным склерозом, склеродермии, диабетической нефропатии, диабетической болезни почек, фокально-сегментарного гломерулосклероза, хронической болезни почек и болезни Крона; и

при этом указанный способ включает ингибирование у субъекта активности одного или обоих из интегрин $\alpha_v\beta_1$ и интегрин $\alpha_v\beta_6$, обеспечивая лечение фиброзного заболевания у данного субъекта.

85. Способ по п. 82 или п. 83, отличающийся тем, что указанный субъект нуждается в лечении NASH, указанное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят субъекту, является эффективным для ингибирования активности по меньшей мере интегрин $\alpha_v\beta_1$, что обеспечивает лечение NASH у данного субъекта.

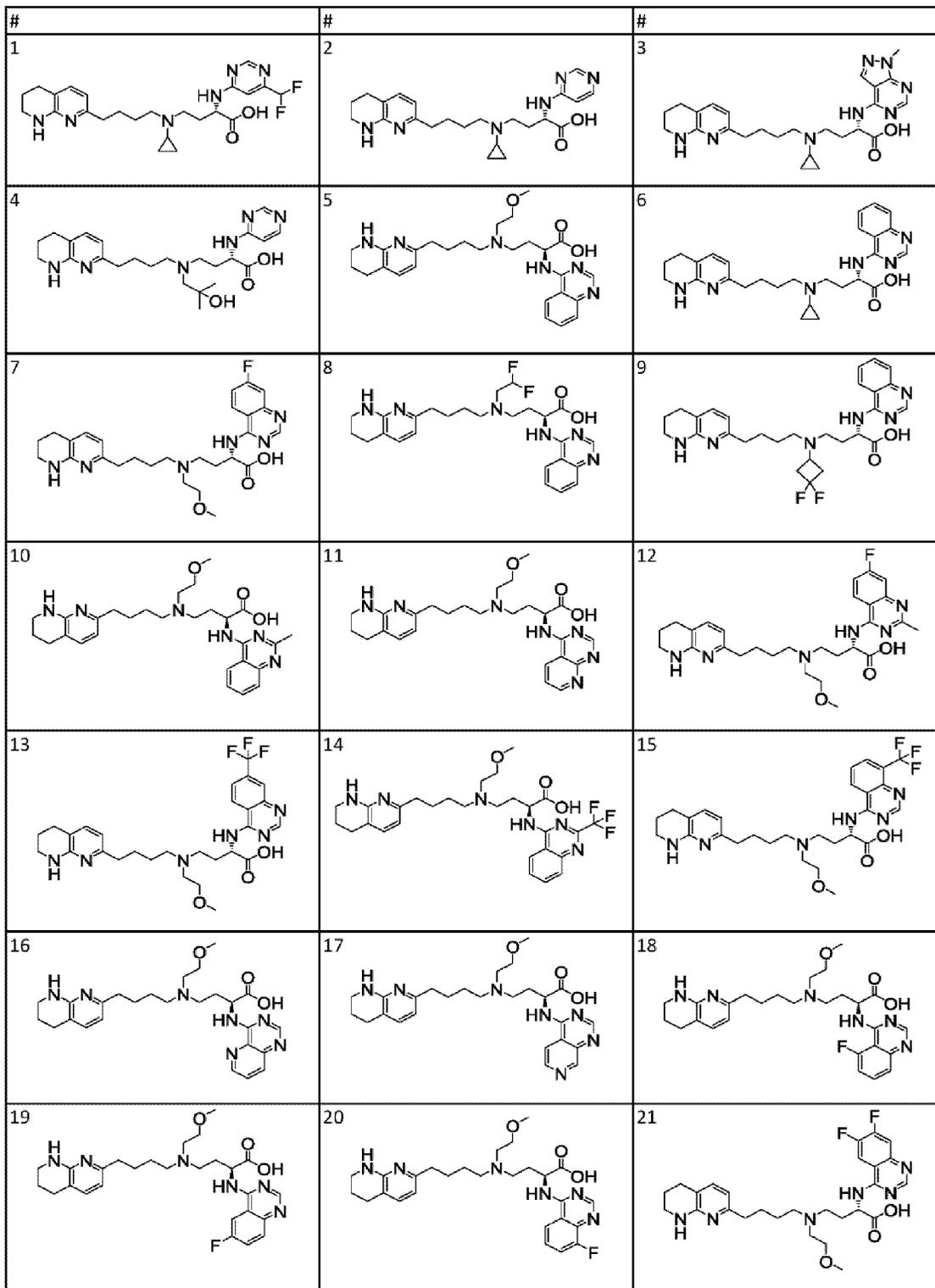
86. Способ по п. 82 или п. 83, отличающийся тем, что указанный субъект нуждается в лечении IPF, указанное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят субъекту, является эффективным для ингибирования активности по меньшей мере интегрин $\alpha_v\beta_6$, что обеспечивает лечение IPF у данного субъекта.

87. Способ по п. 82 или п. 83, отличающийся тем, что указанный субъект нуждается в лечении PSC, указанное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят субъекту, является эффективным для ингибирования активности по меньшей мере одного из интегрин $\alpha_v\beta_6$ и интегрин $\alpha_v\beta_1$, что обеспечивает лечение PSC у данного субъекта.

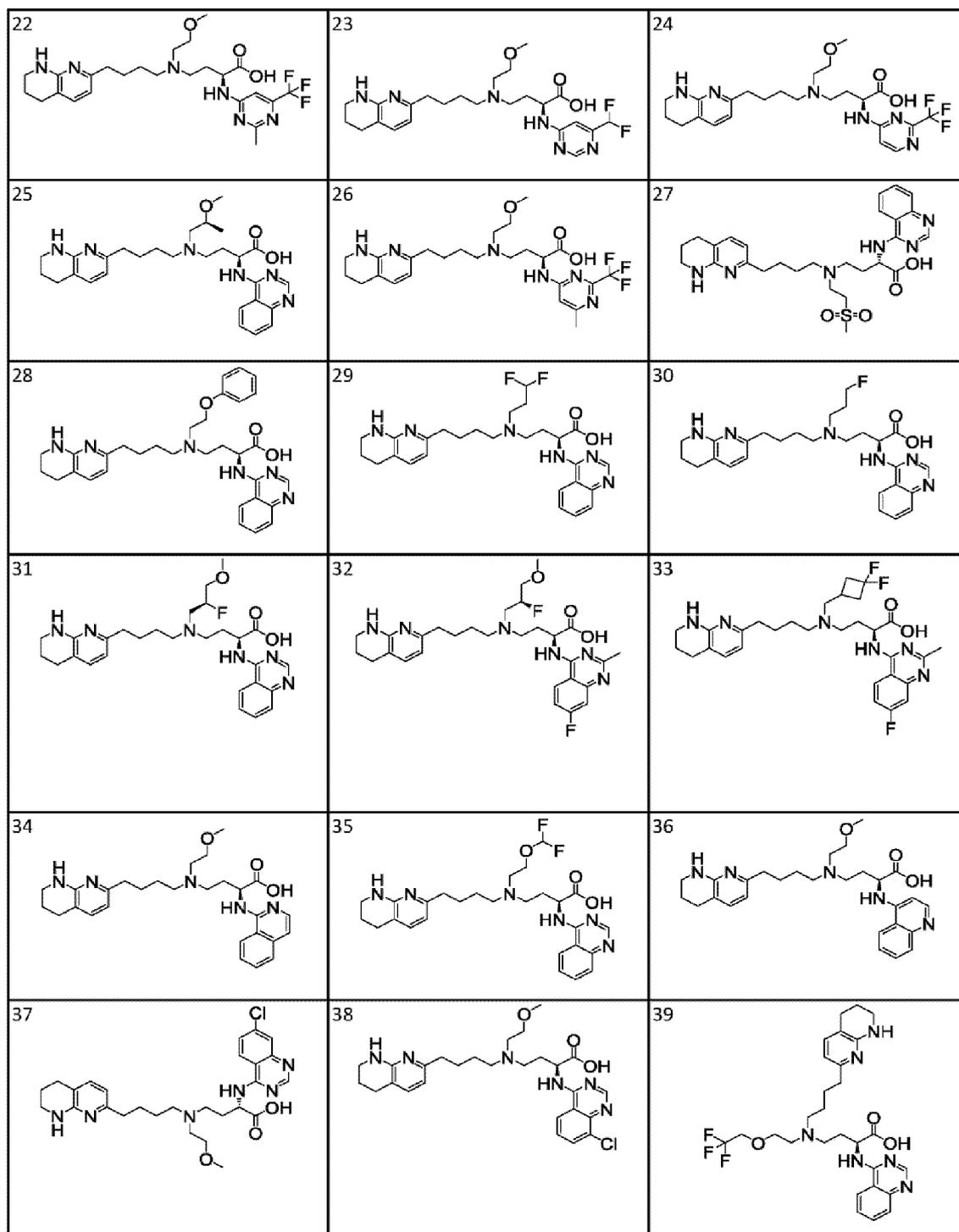
По доверенности

1/48

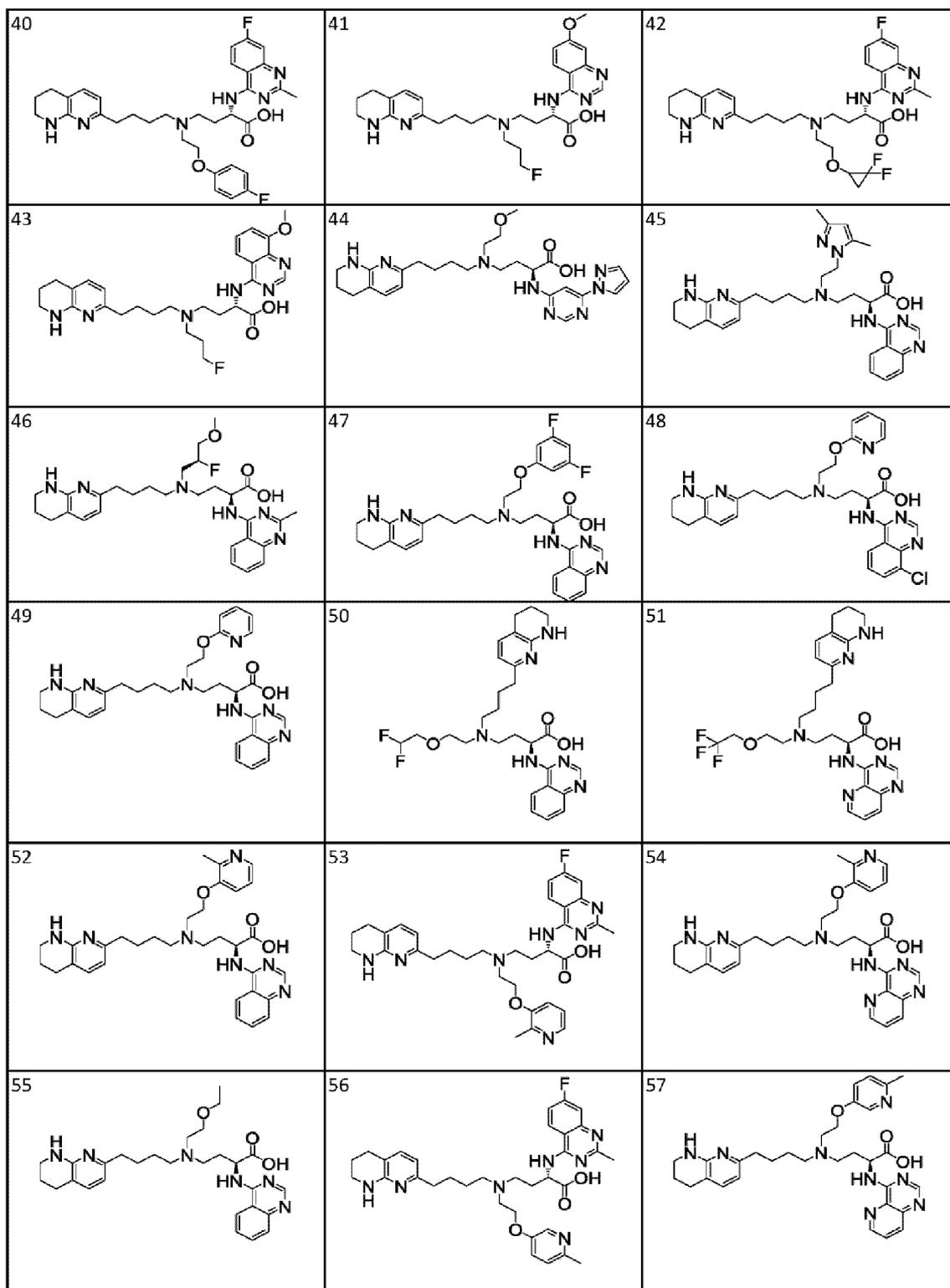
Фиг. 1



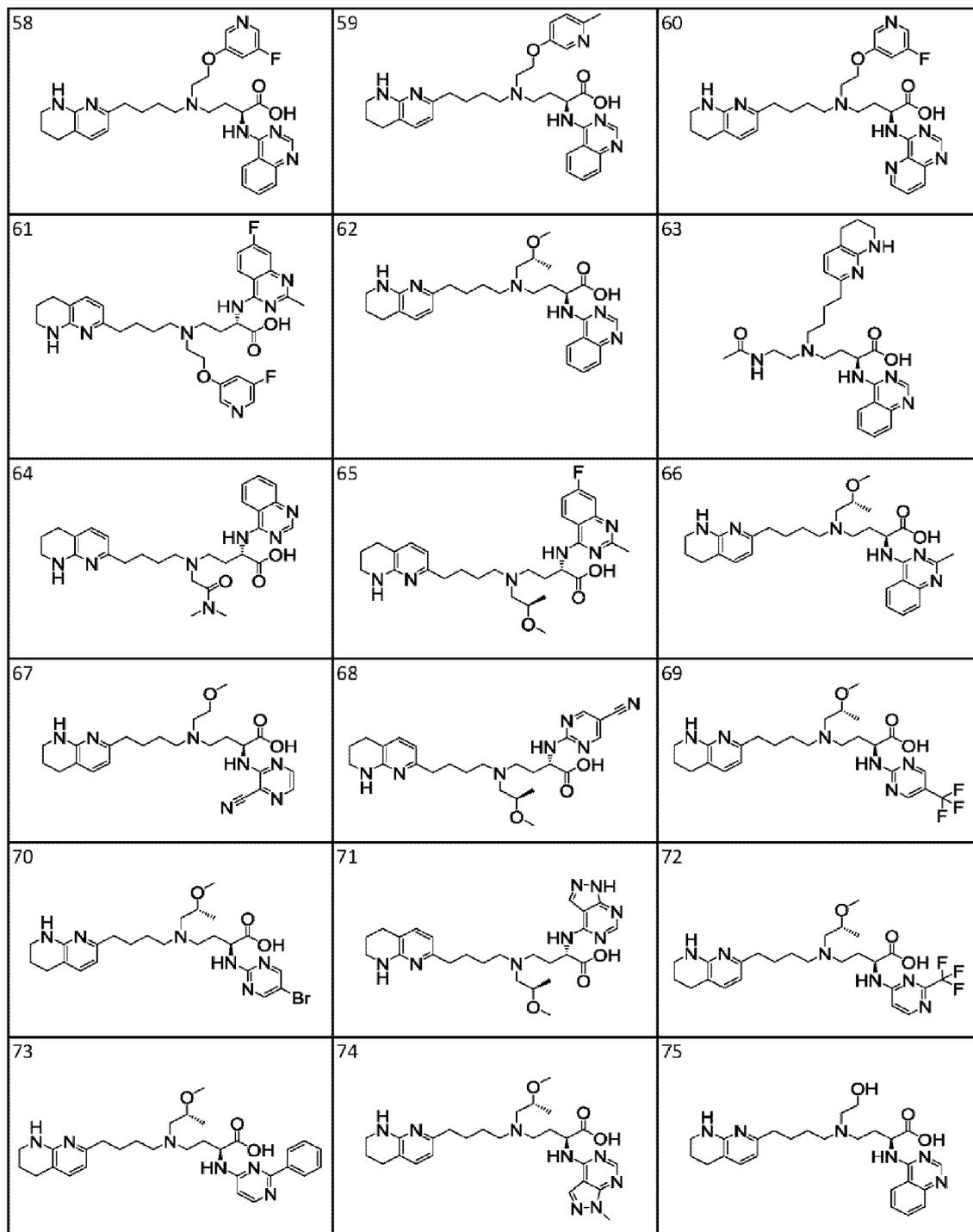
Фиг. 1 (продолж.)



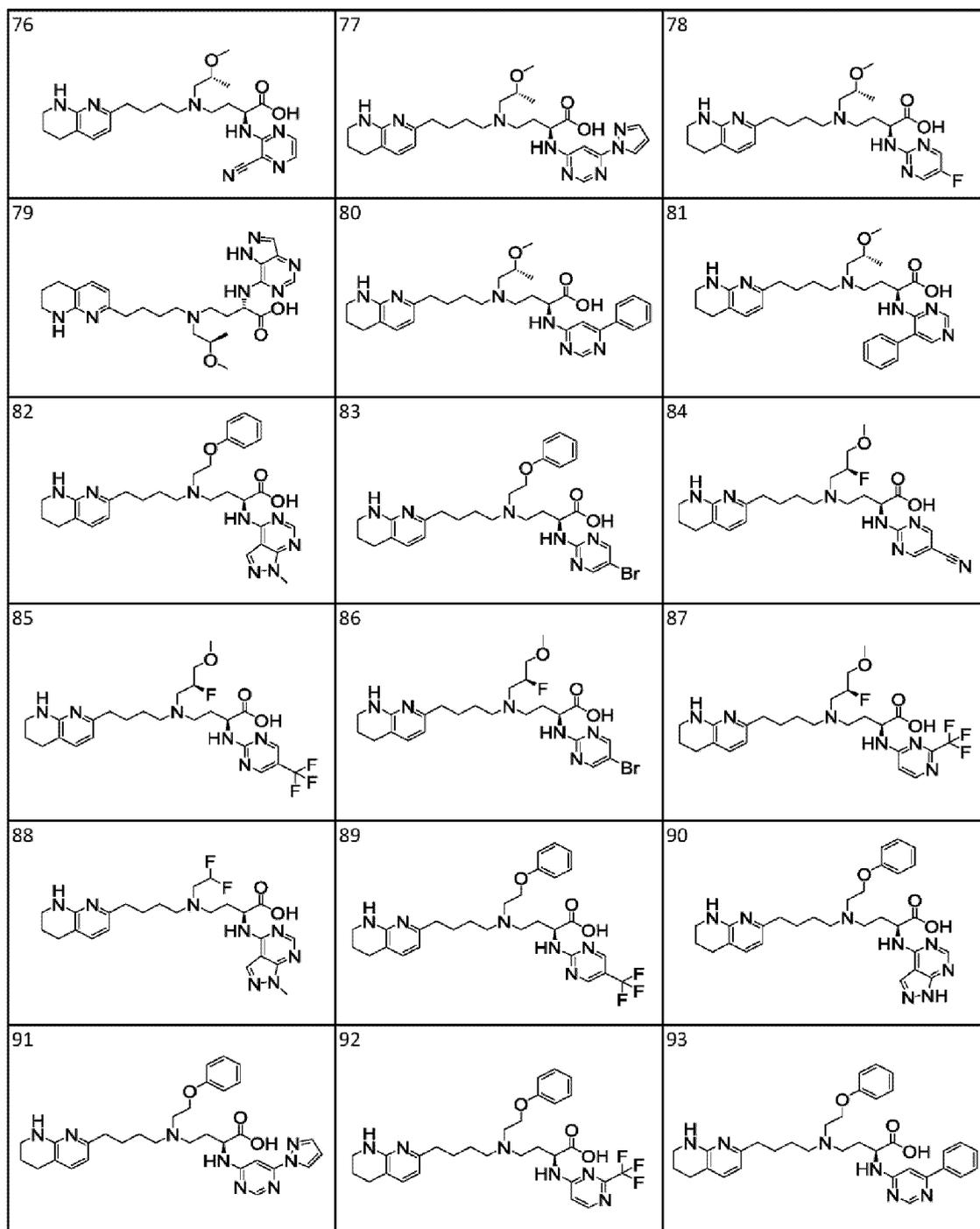
Фиг. 1 (продолж.)



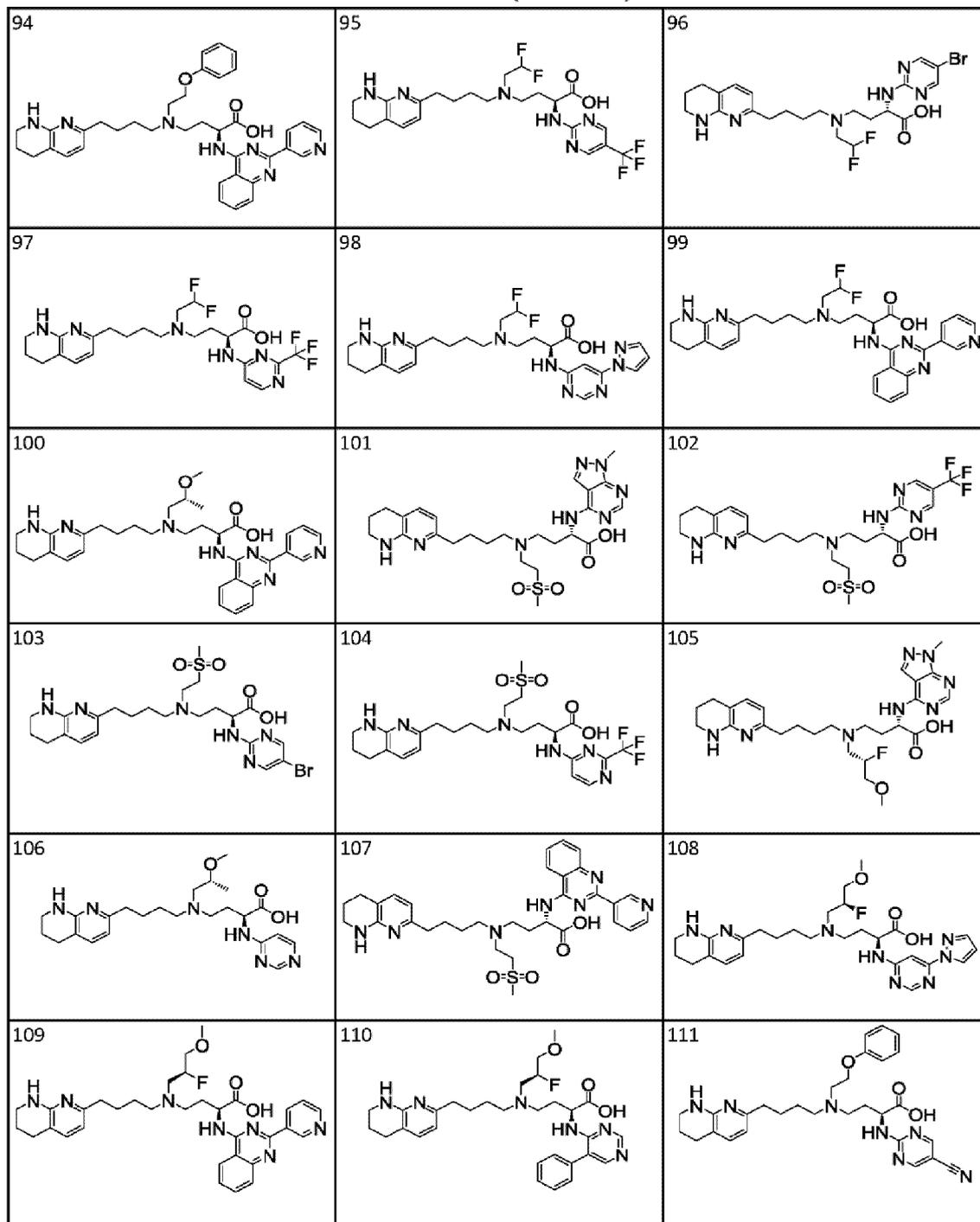
Фиг. 1 (продолж.)



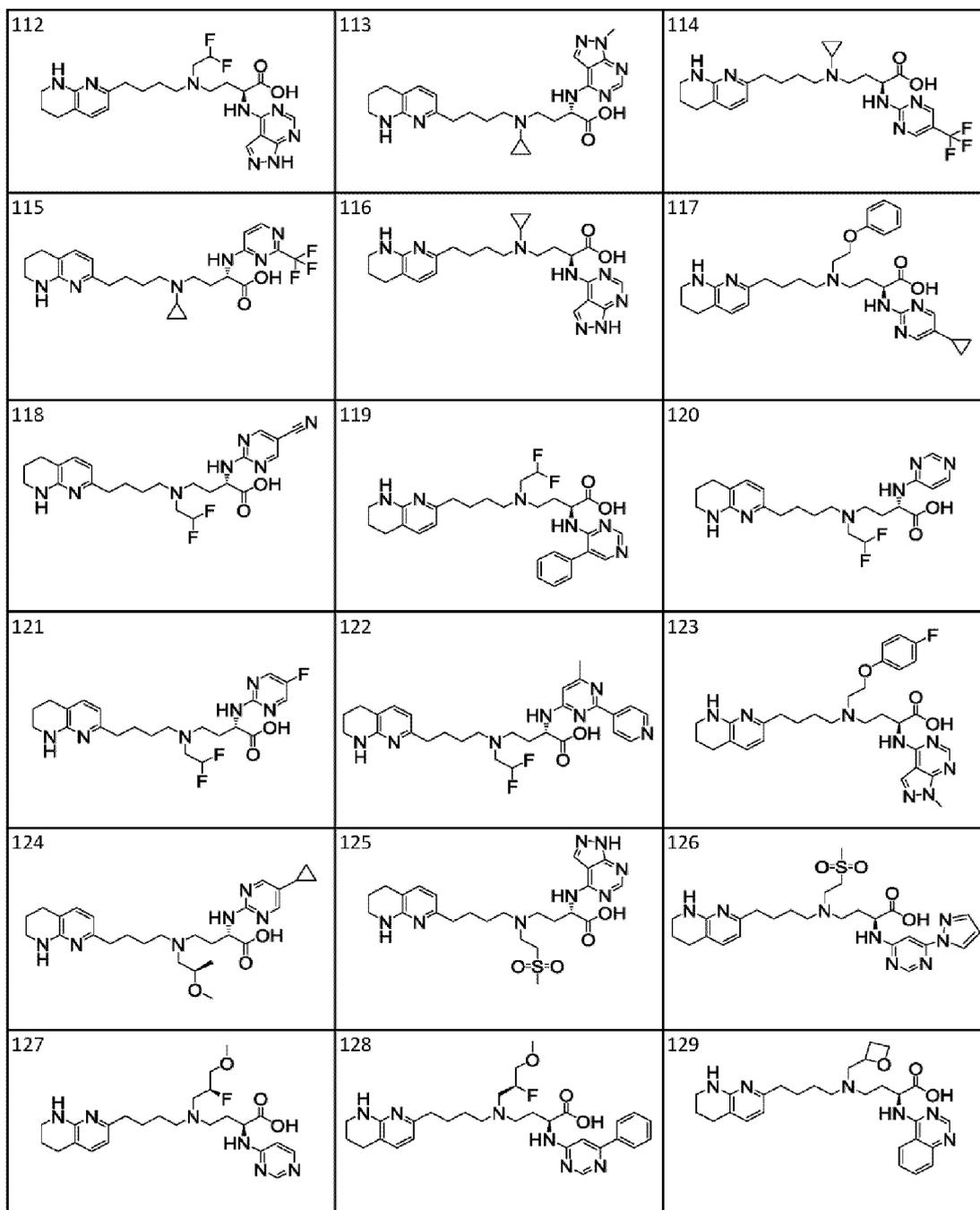
Фиг. 1 (продолж.)



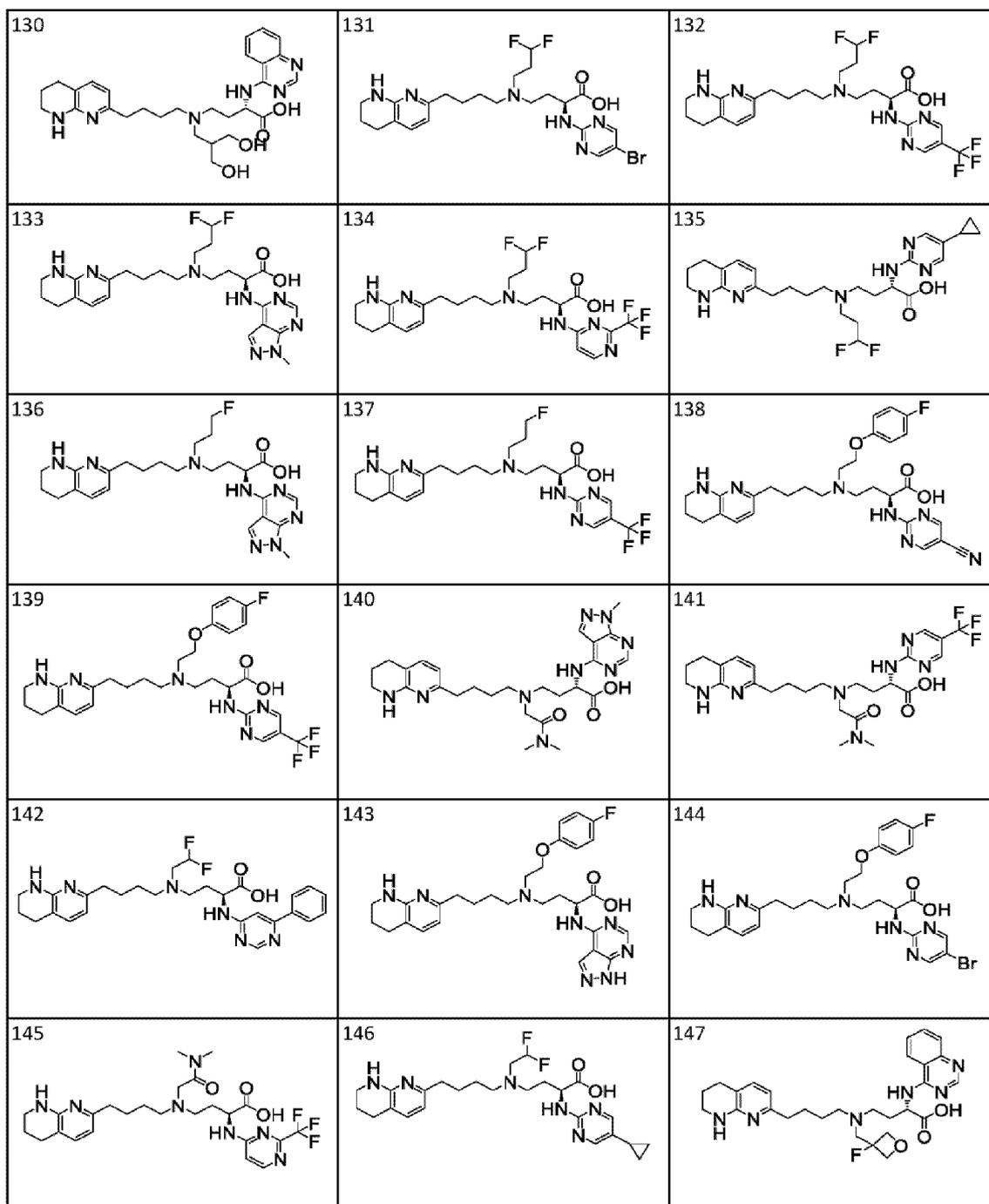
Фиг. 1 (продолж.)



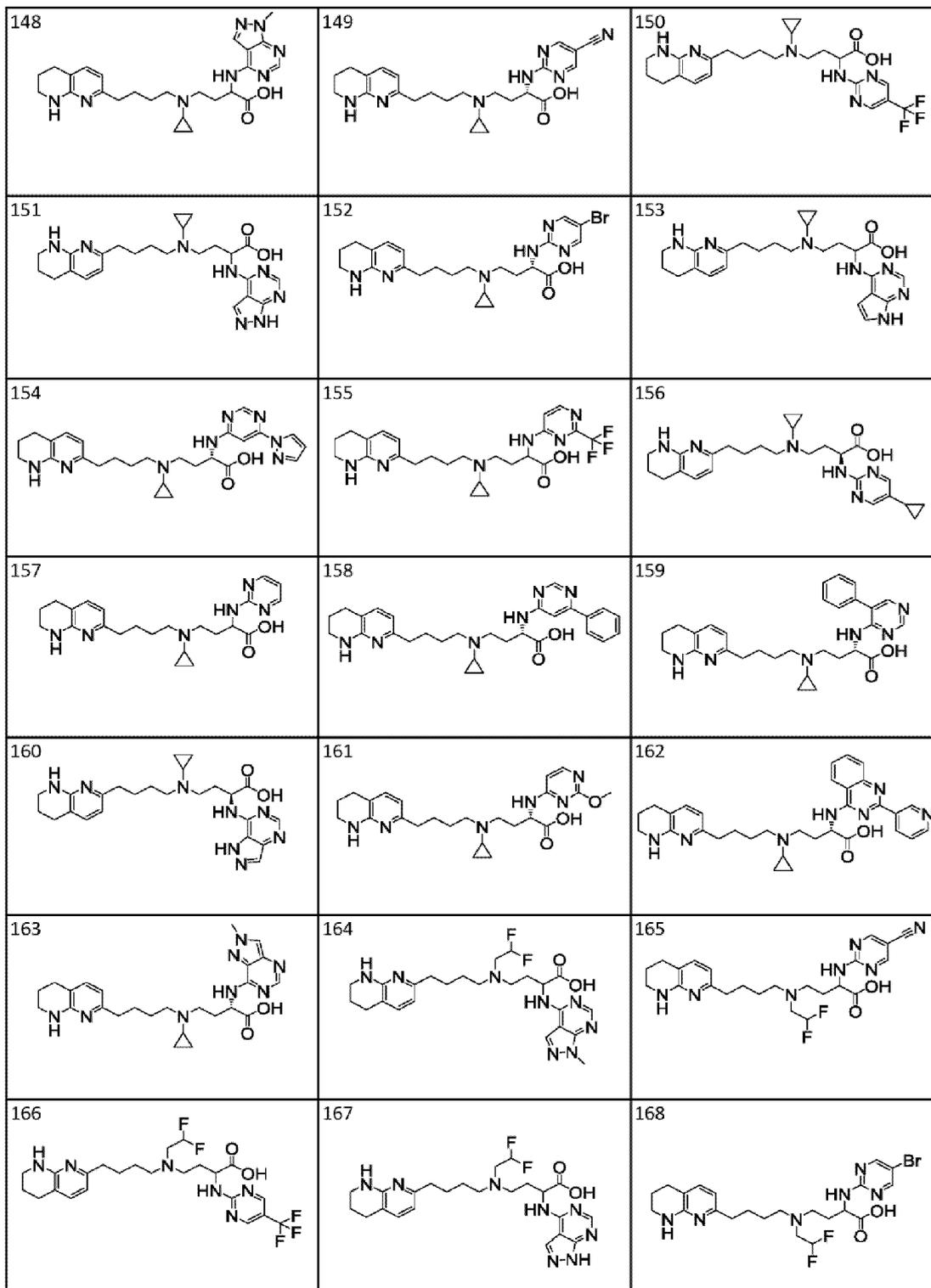
Фиг. 1 (продолж.)



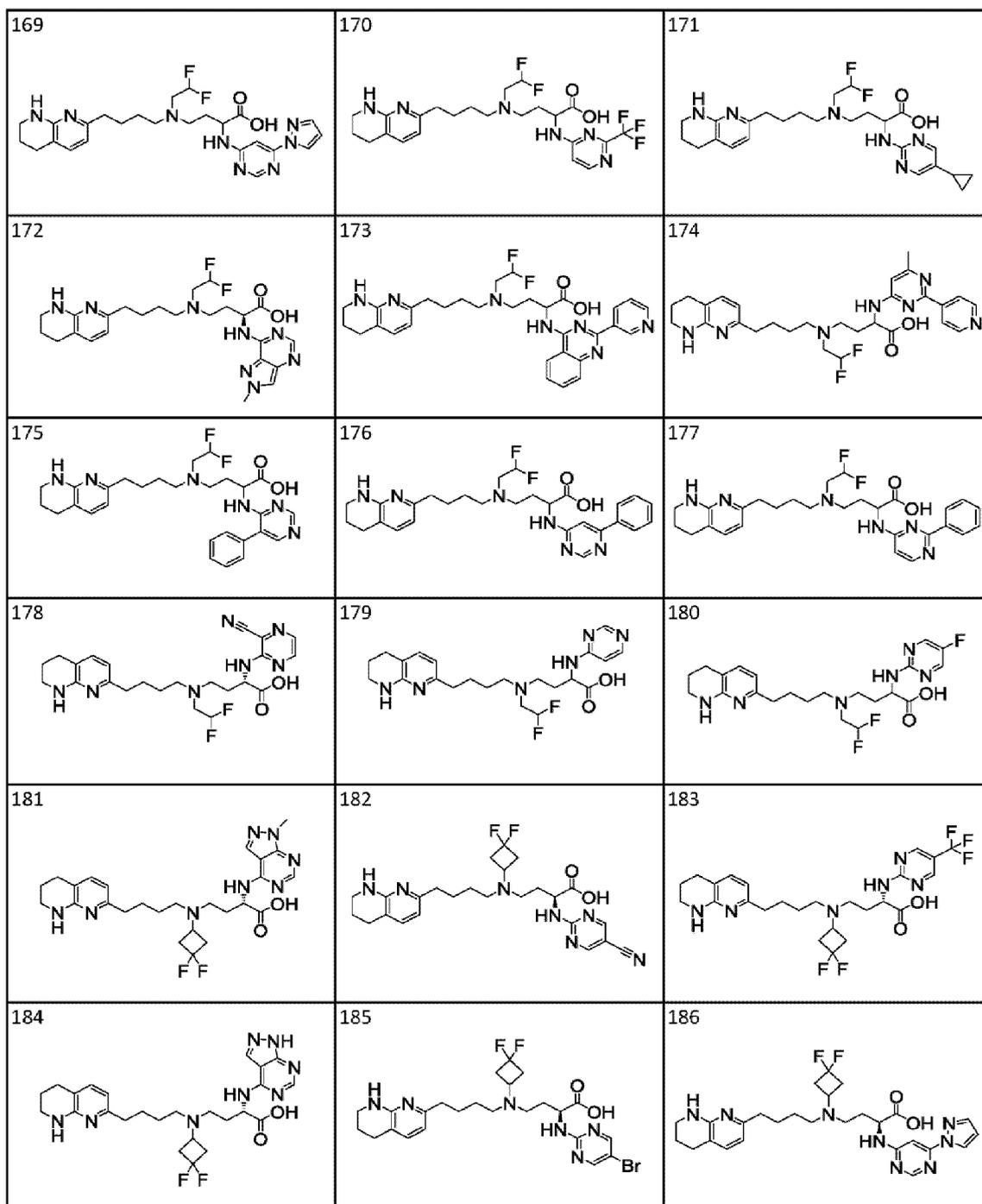
Фиг. 1 (продолж.)



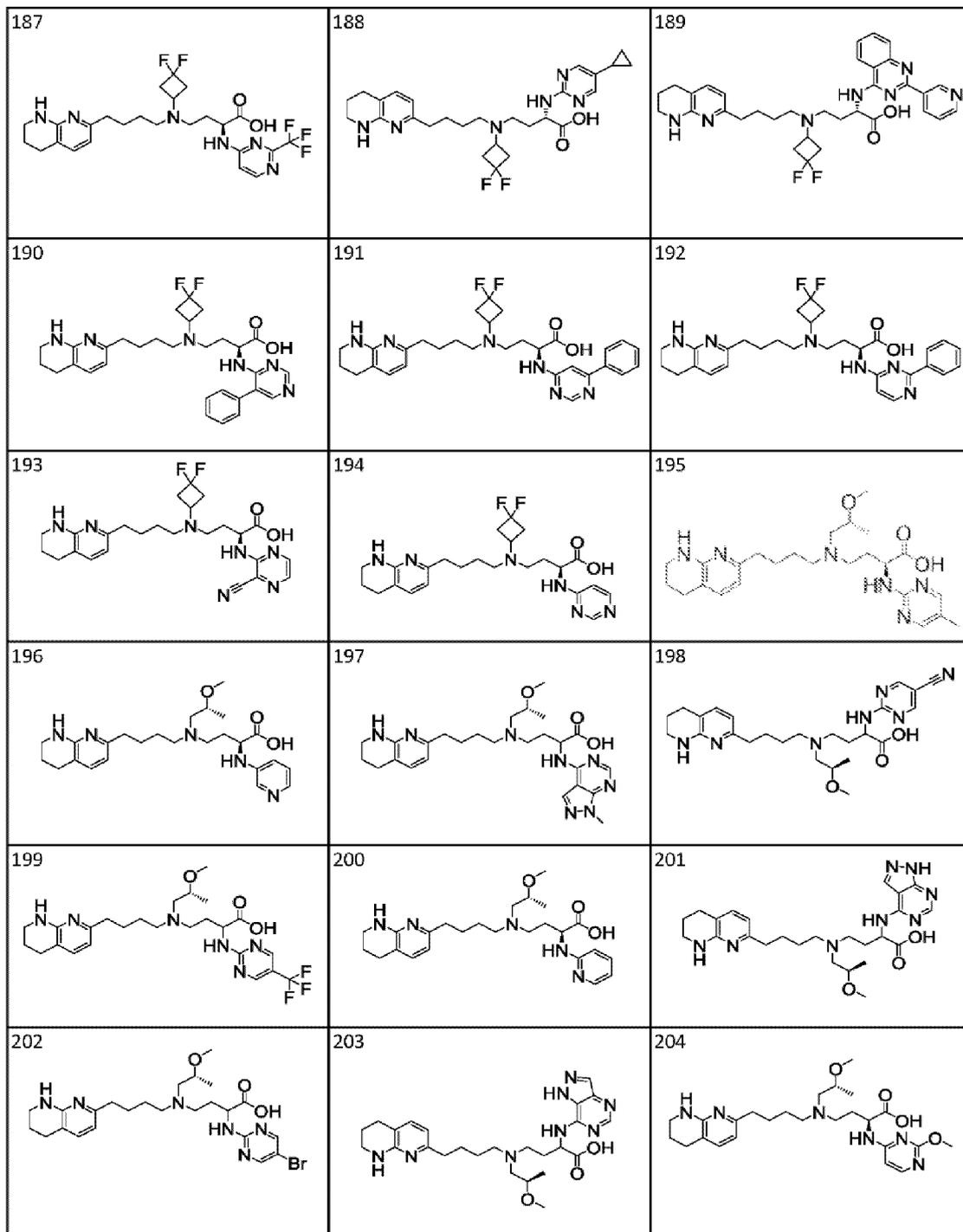
Фиг. 1 (продолж.)



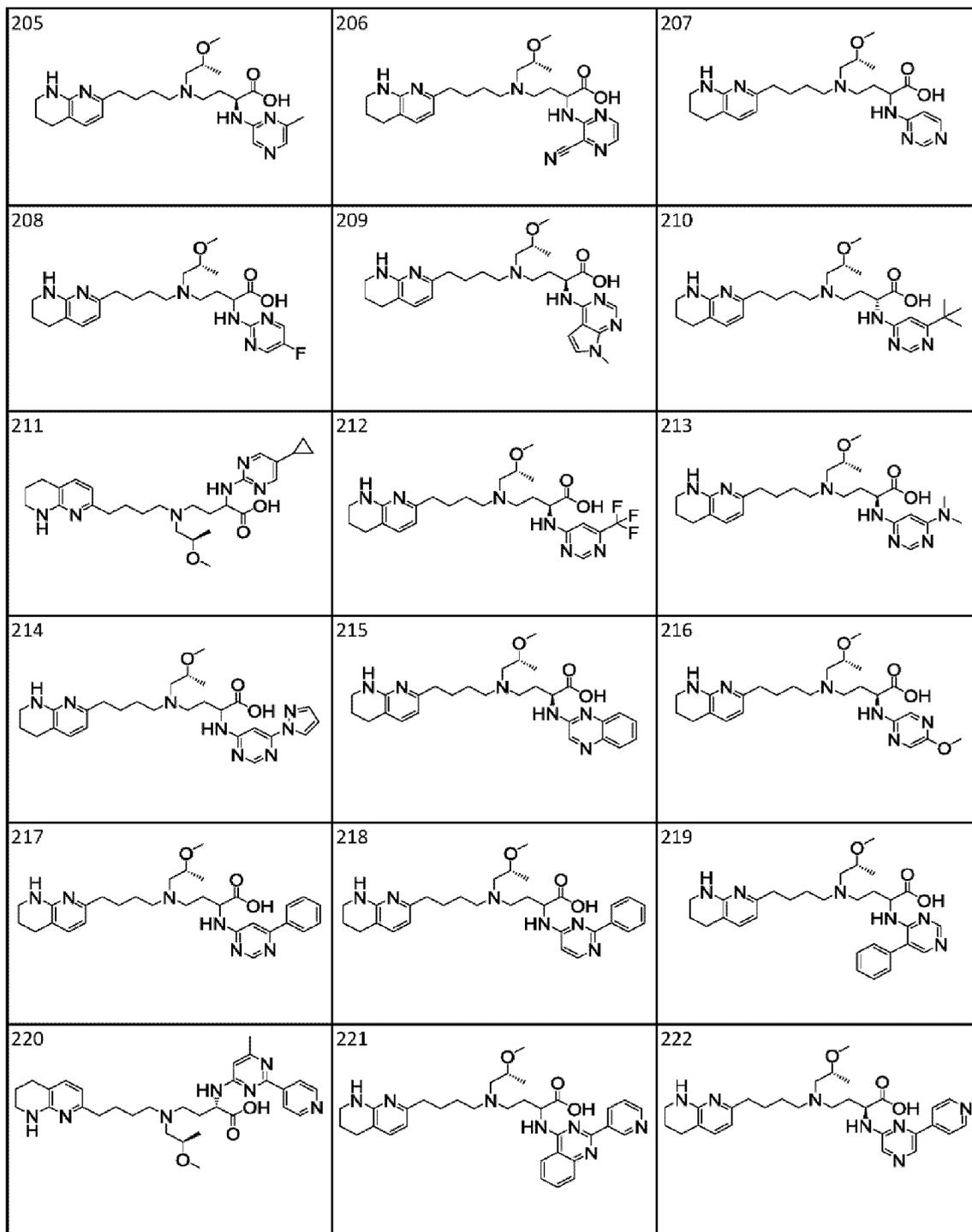
Фиг. 1 (продолж.)



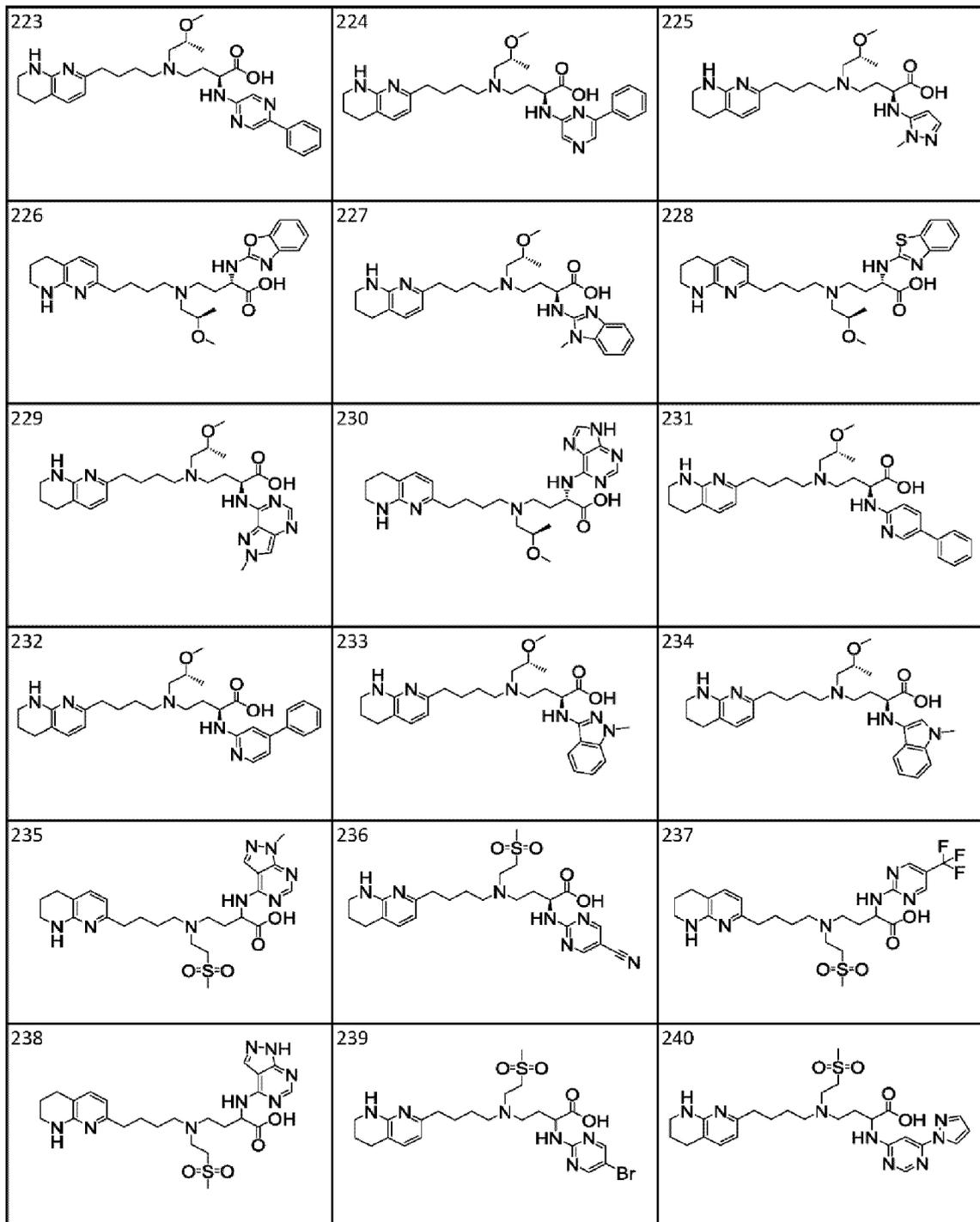
Фиг. 1 (продолж.)



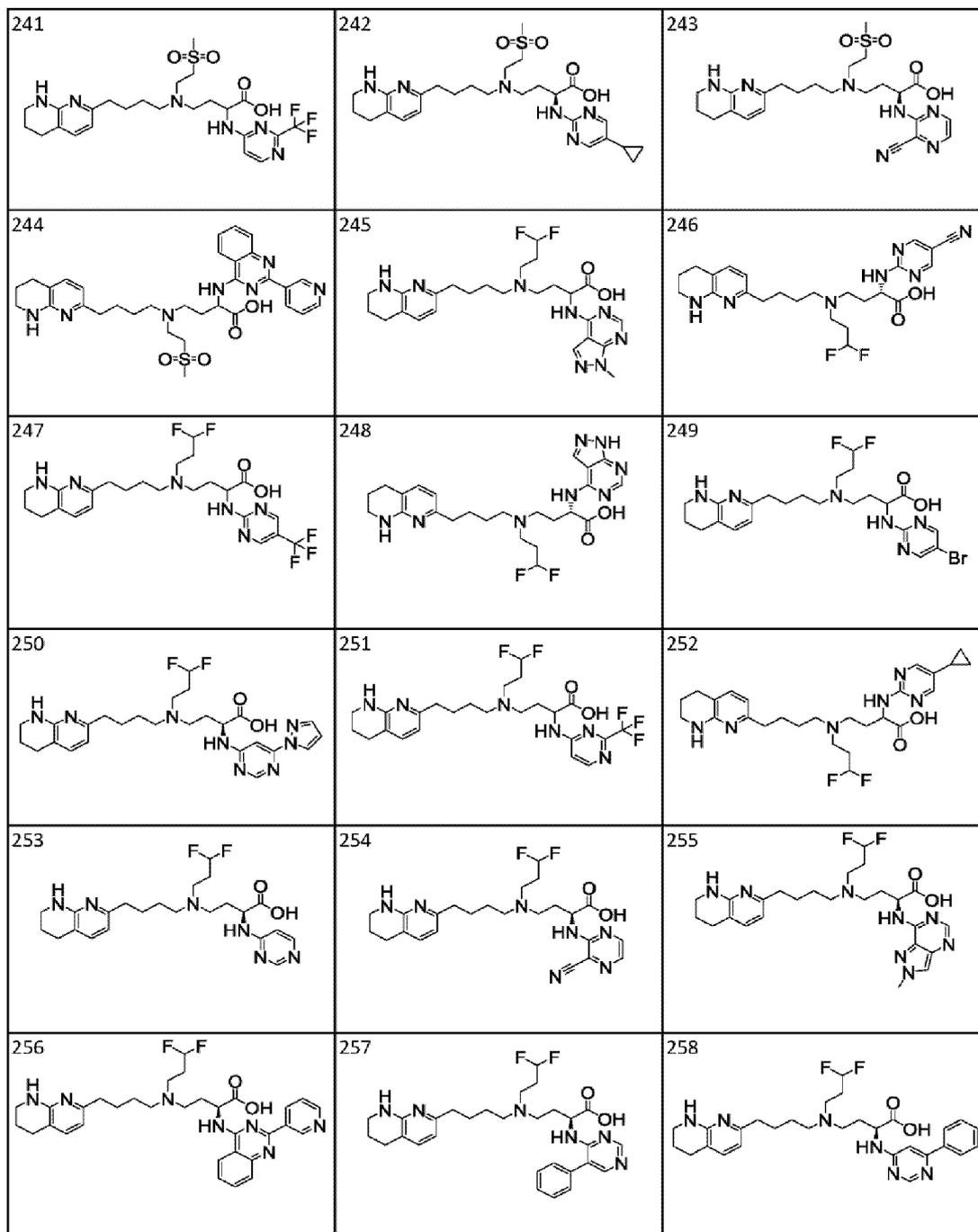
Фиг. 1 (продолж.)



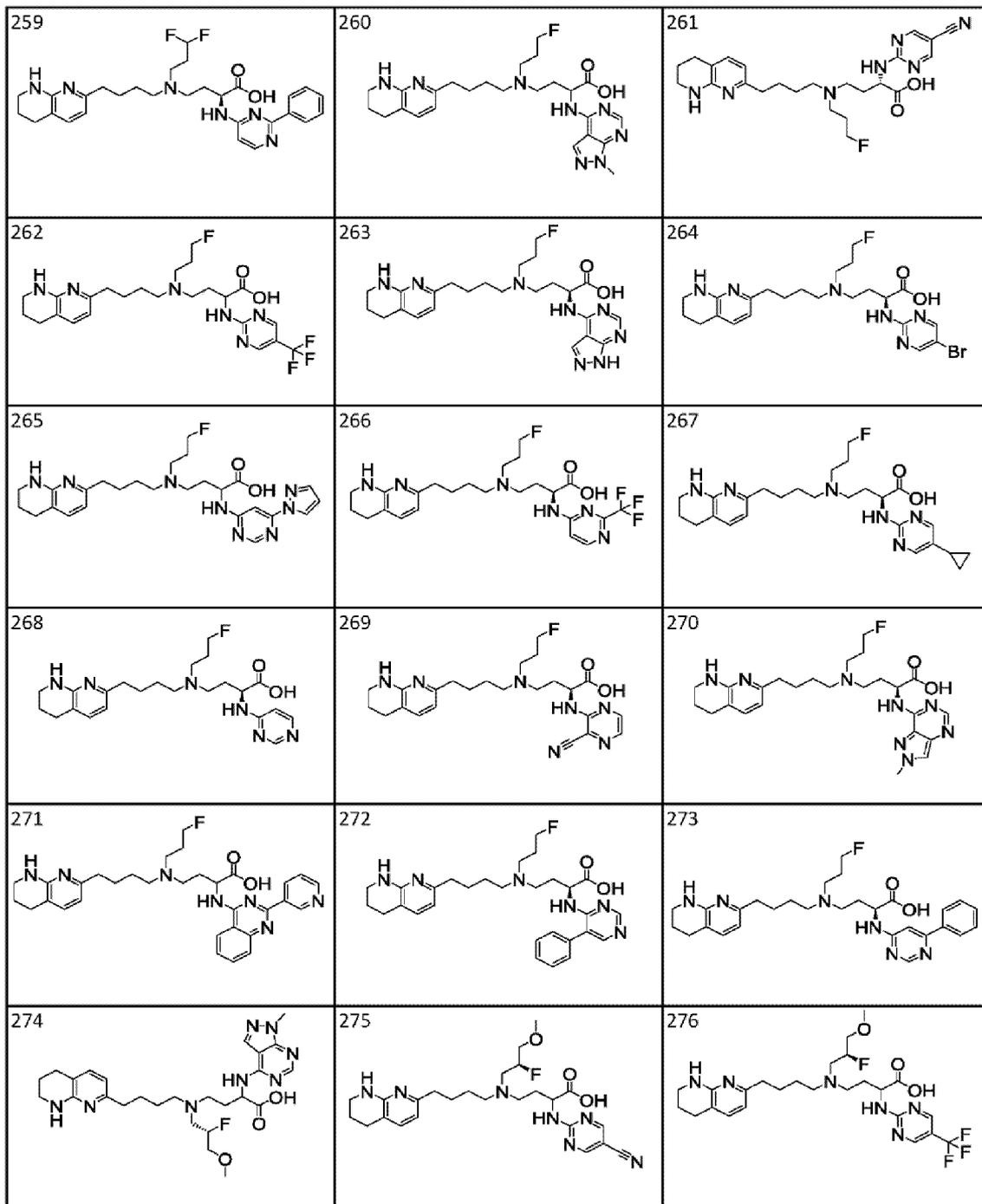
Фиг. 1 (продолж.)



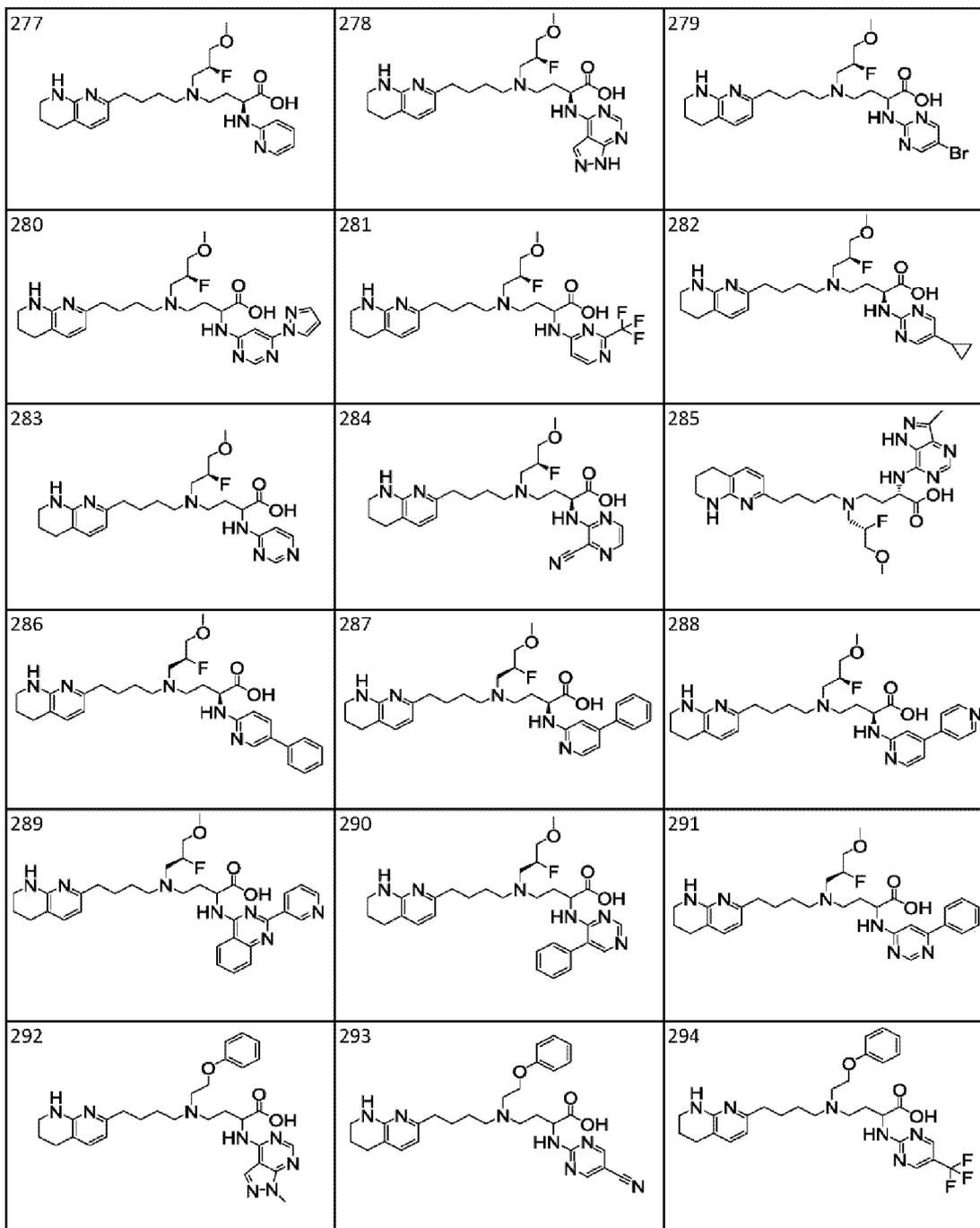
Фиг. 1 (продолж.)



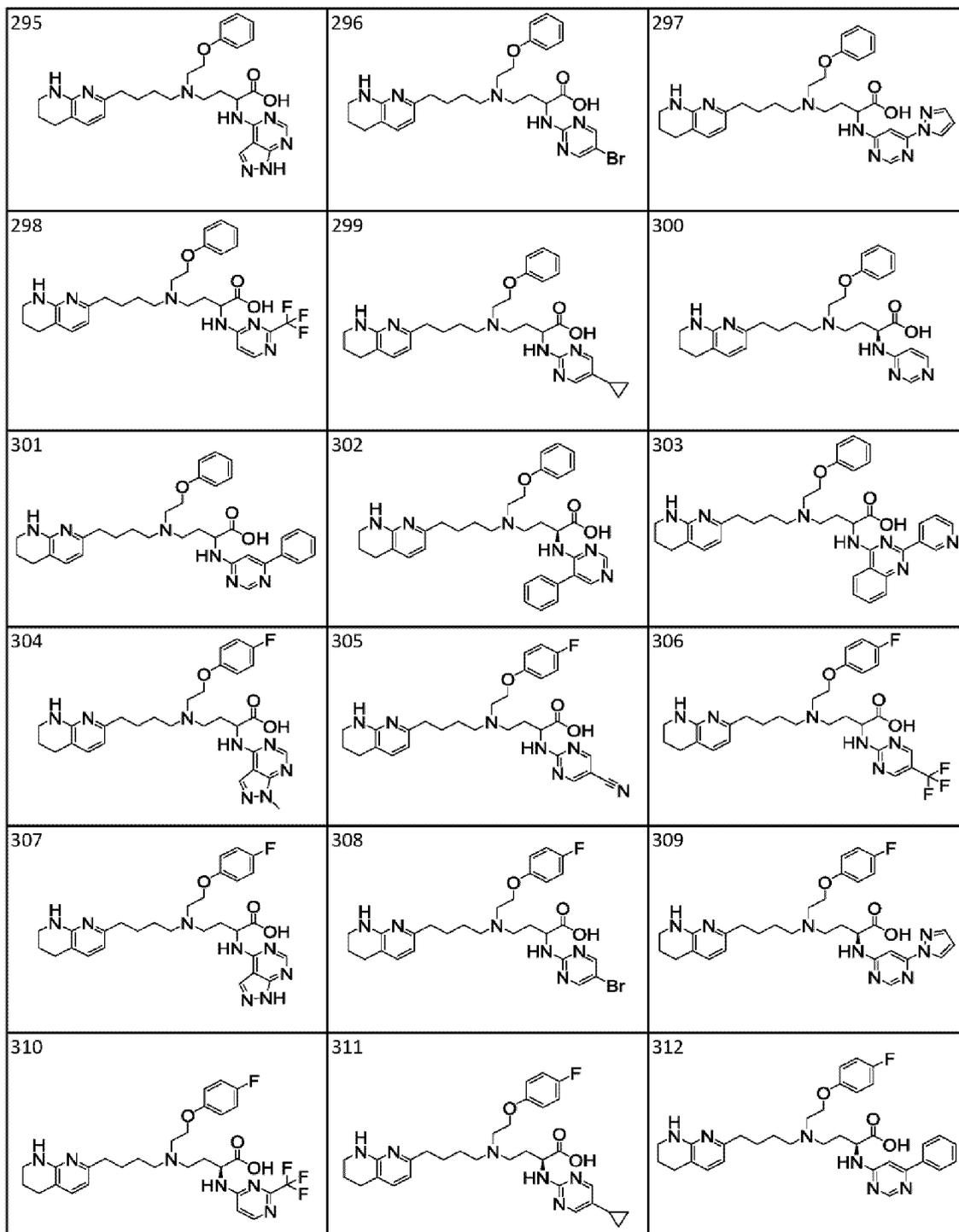
Фиг. 1 (продолж.)



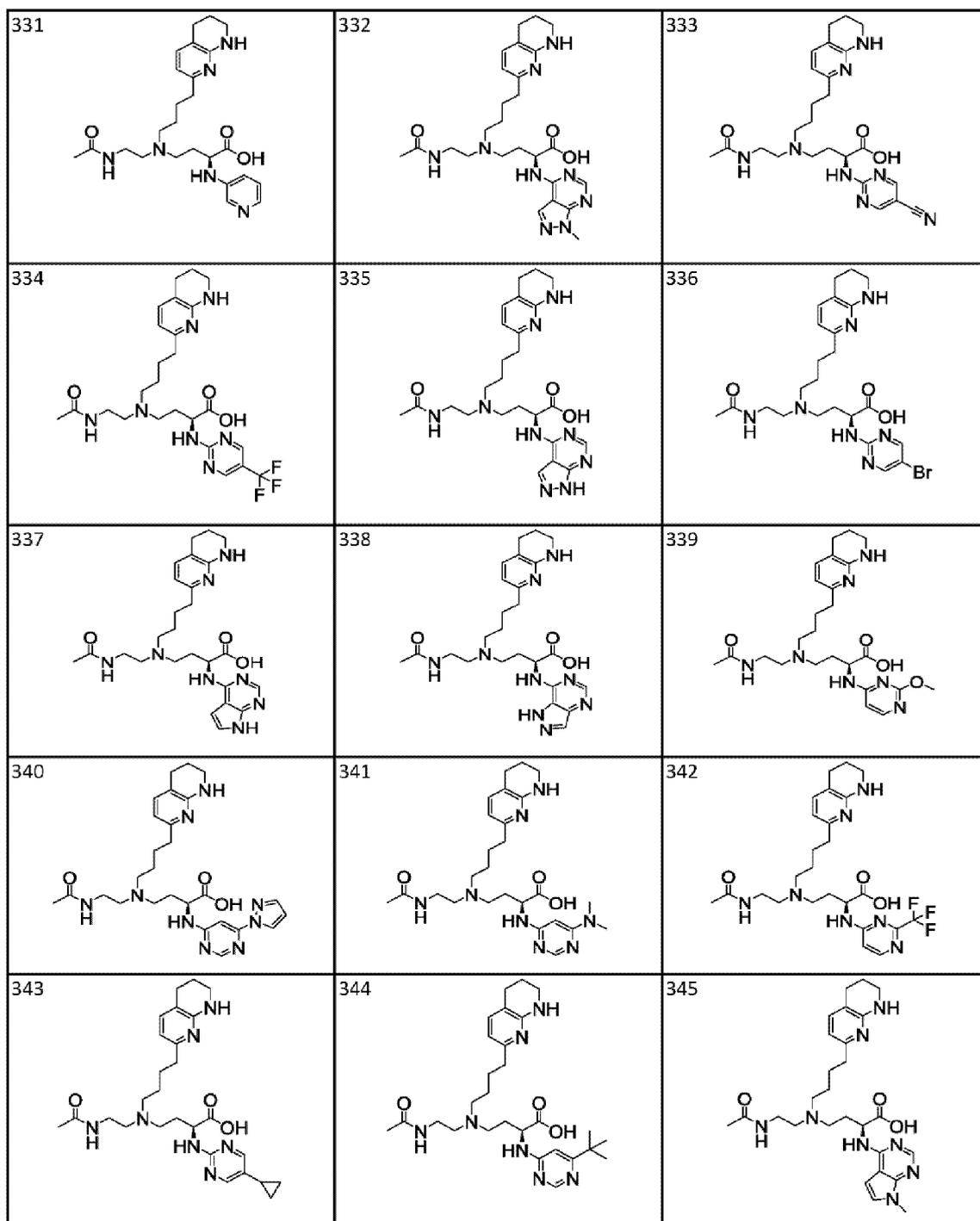
Фиг. 1 (продолж.)



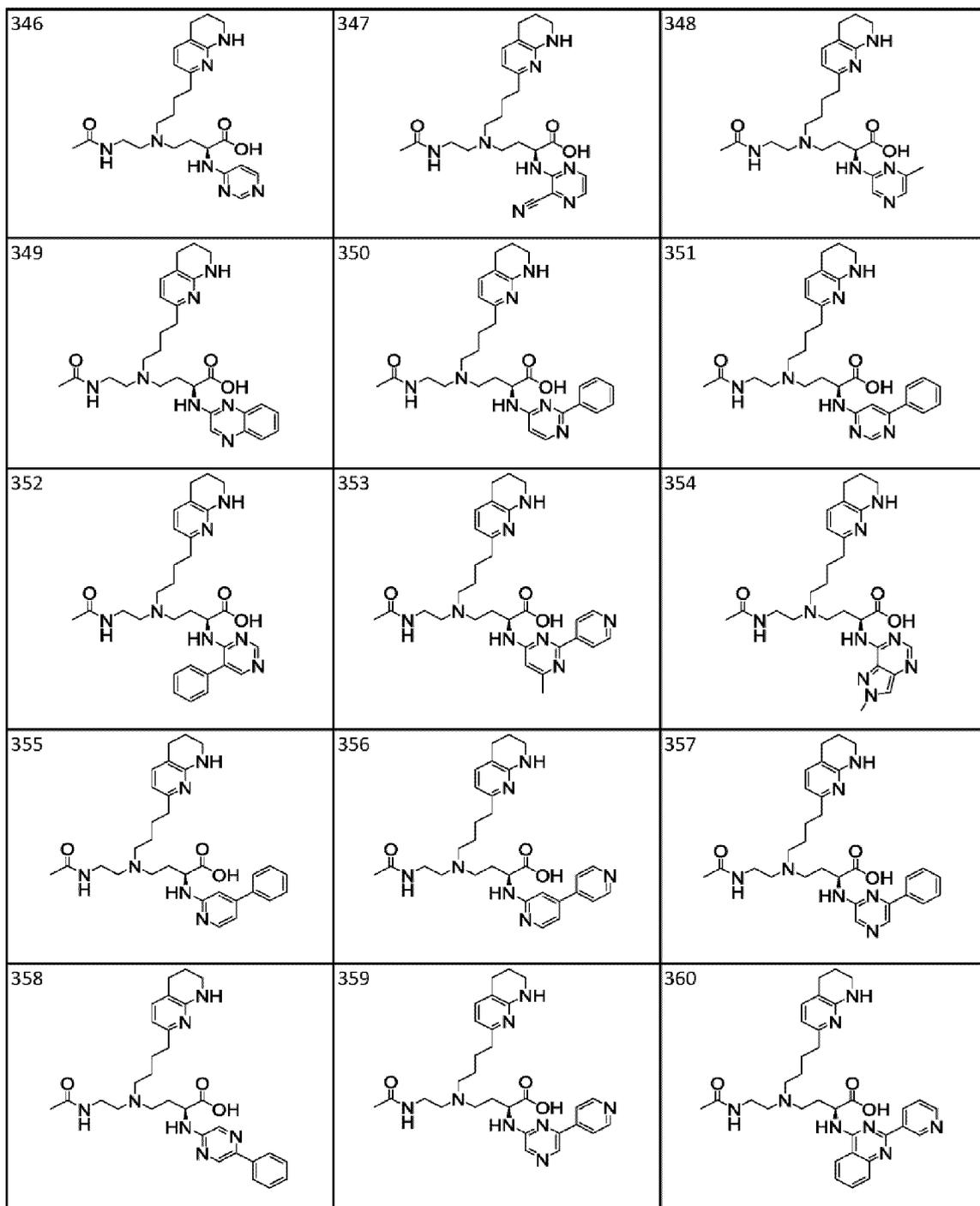
Фиг. 1 (продолж.)



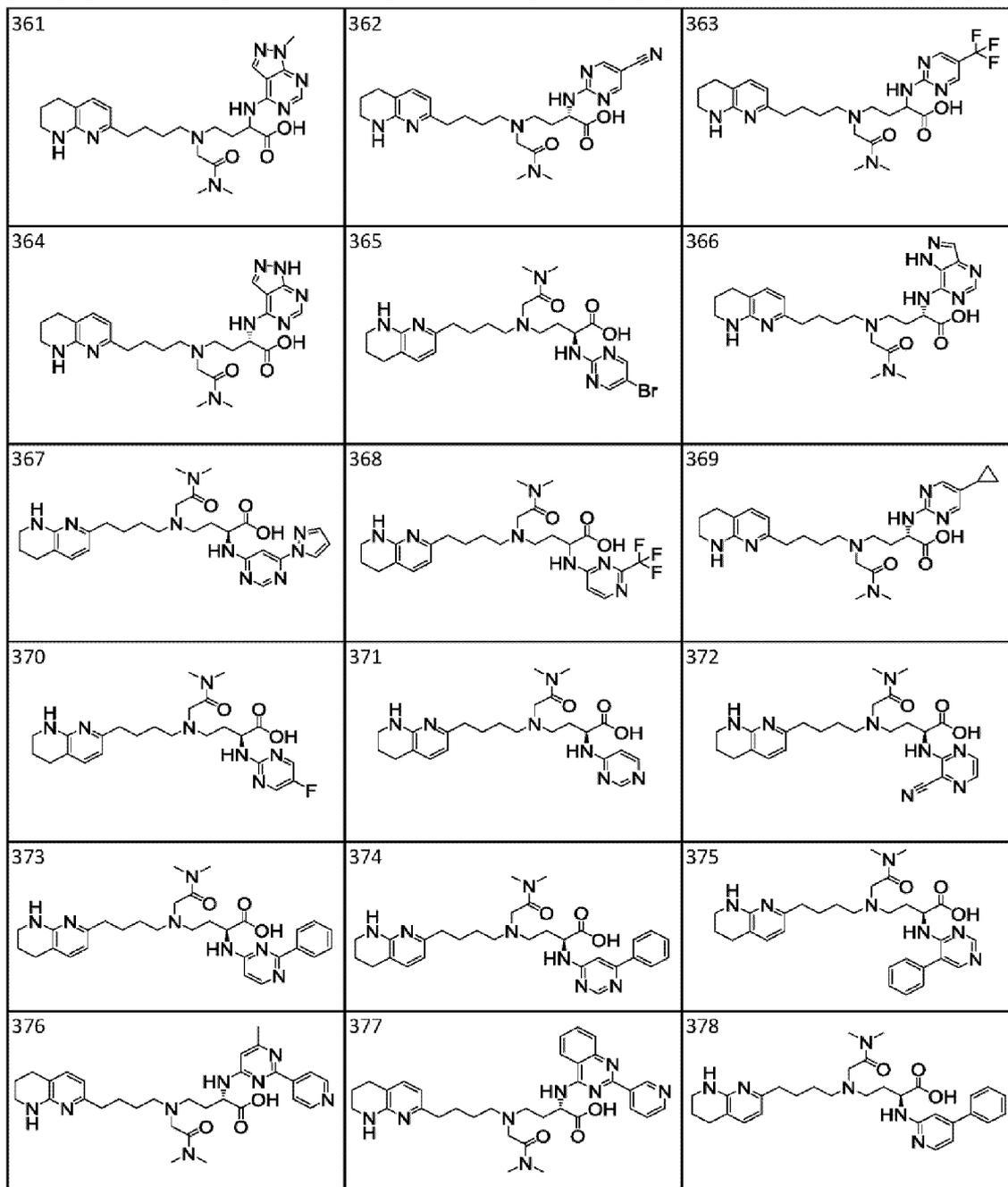
Фиг. 1 (продолж.)



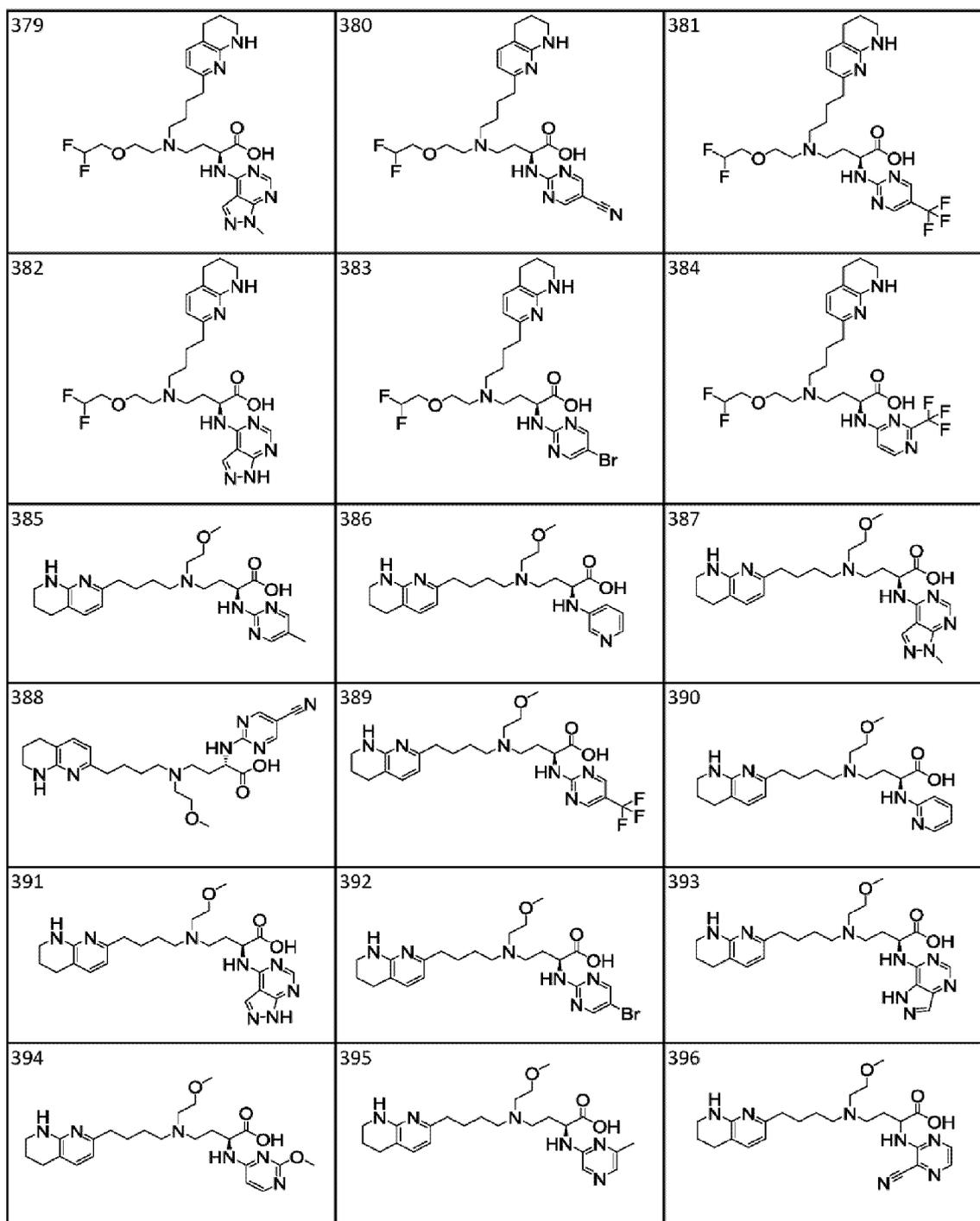
Фиг. 1 (продолж.)



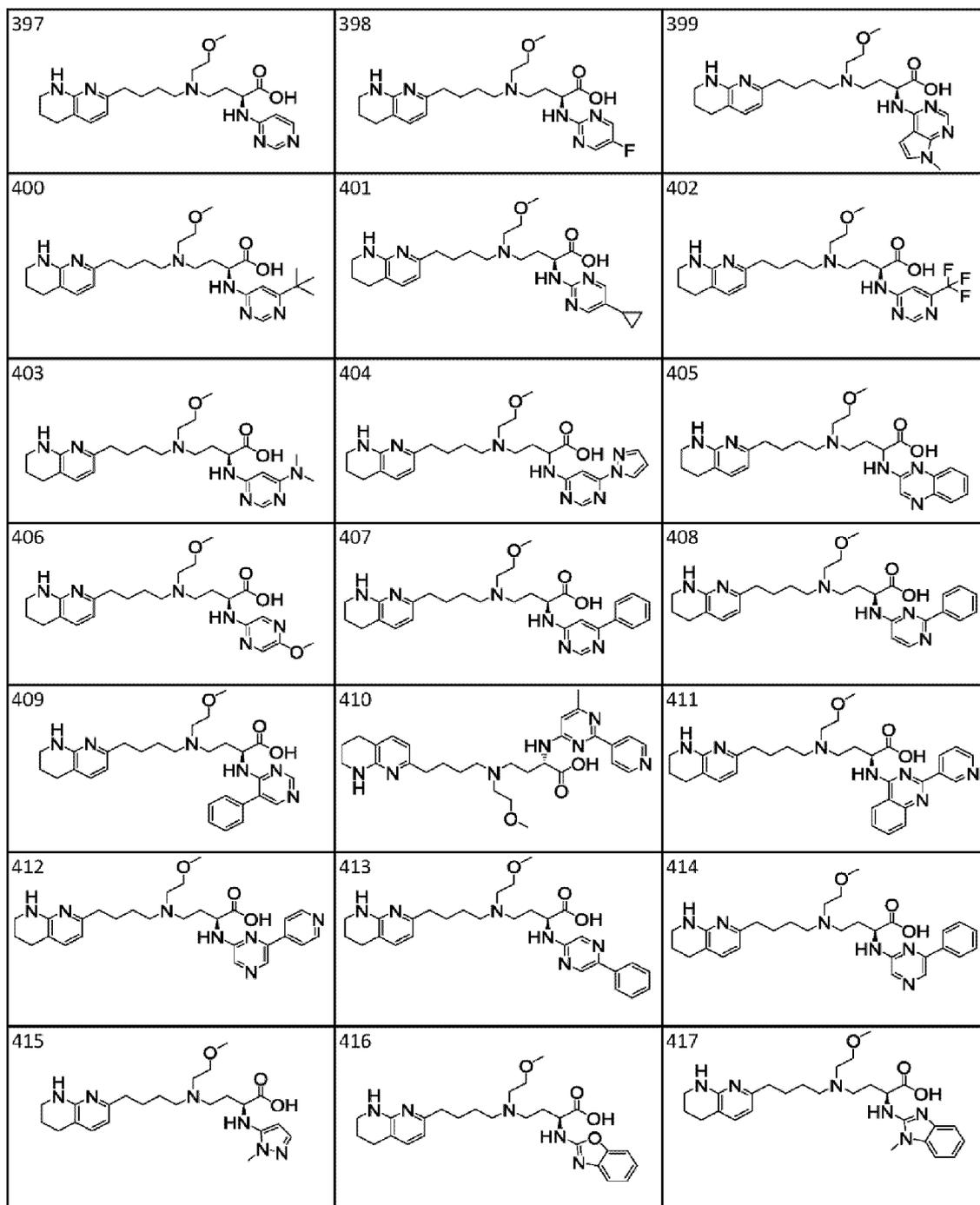
Фиг. 1 (продолж.)



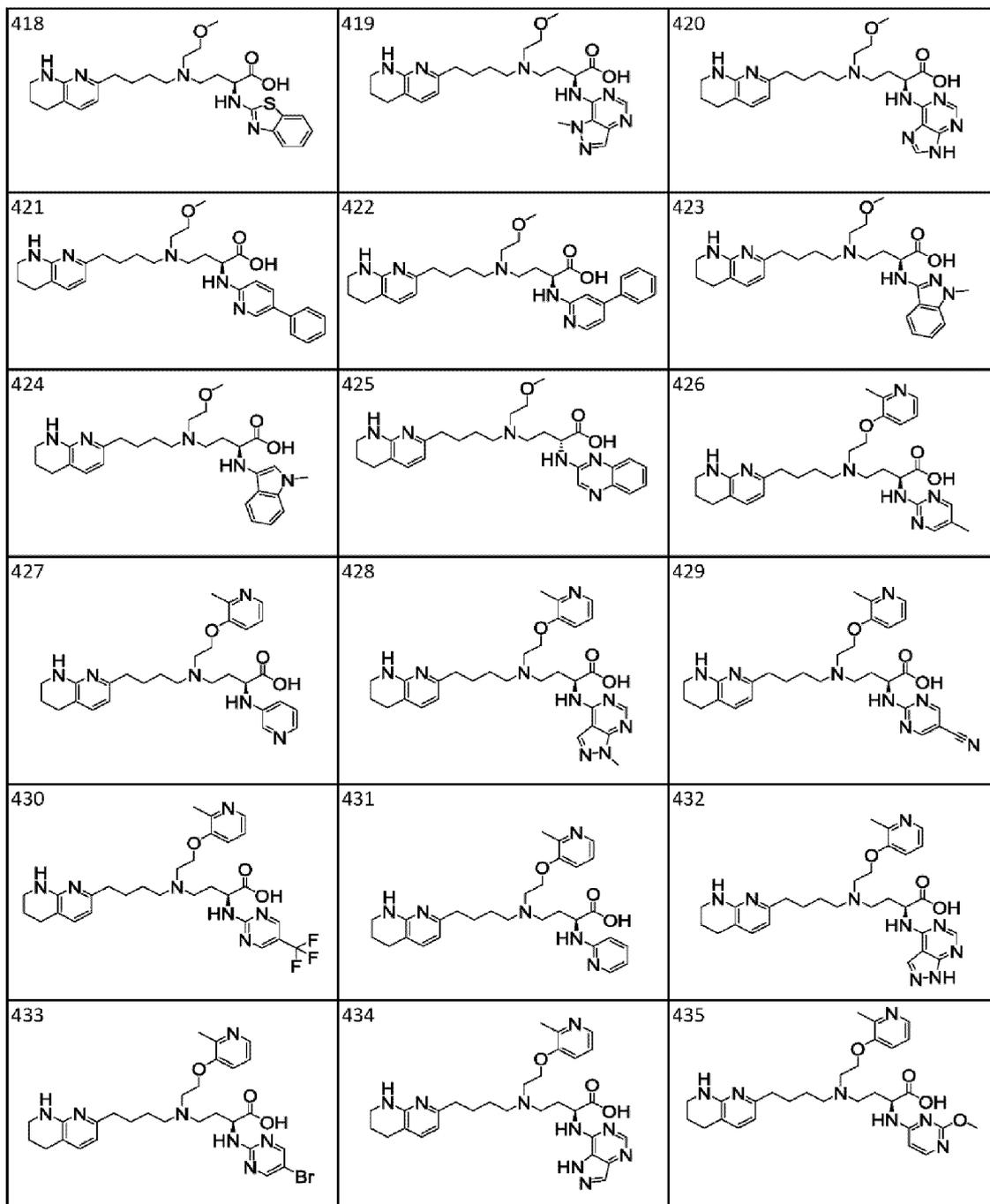
Фиг. 1 (продолж.)



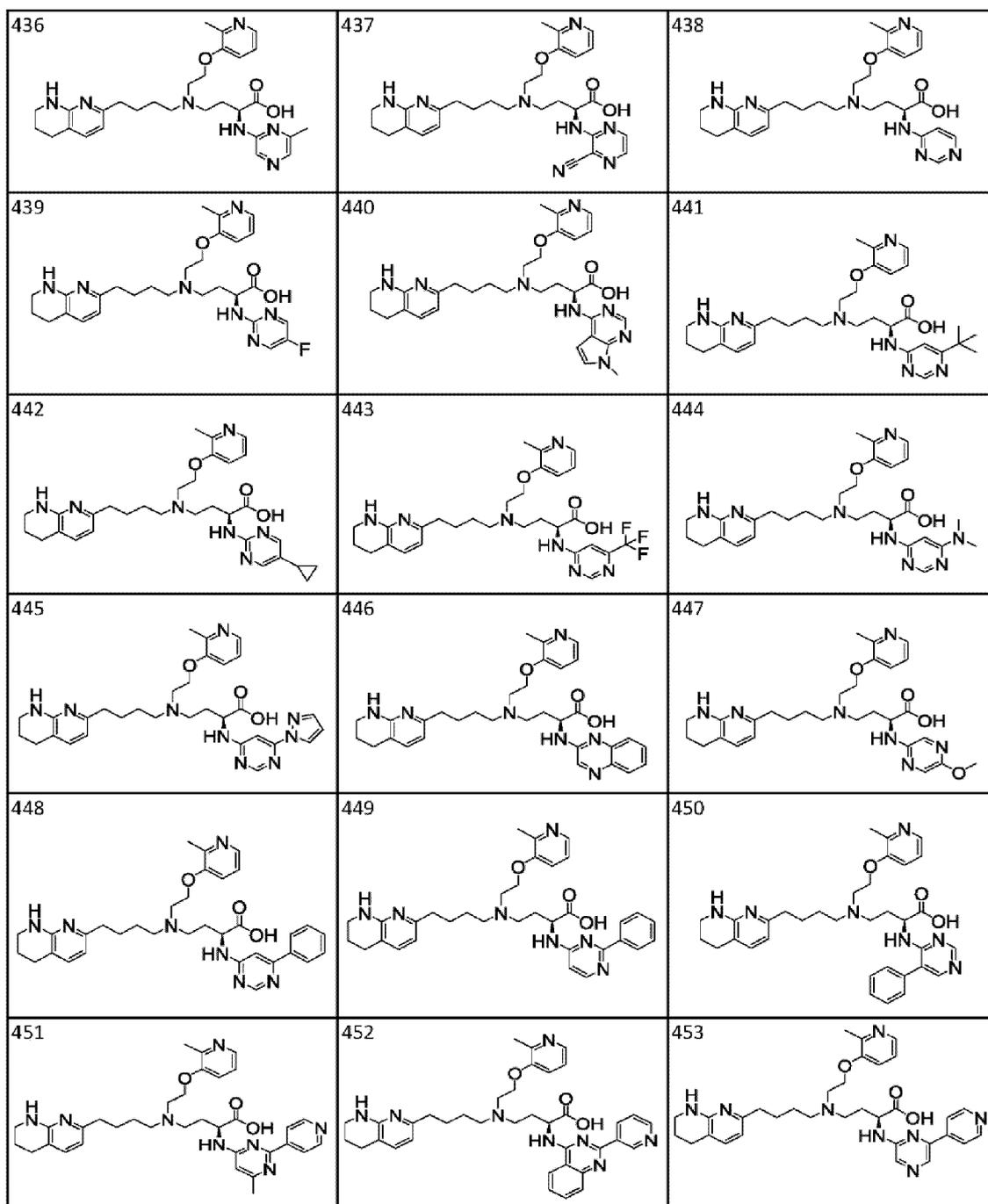
Фиг. 1 (продолж.)



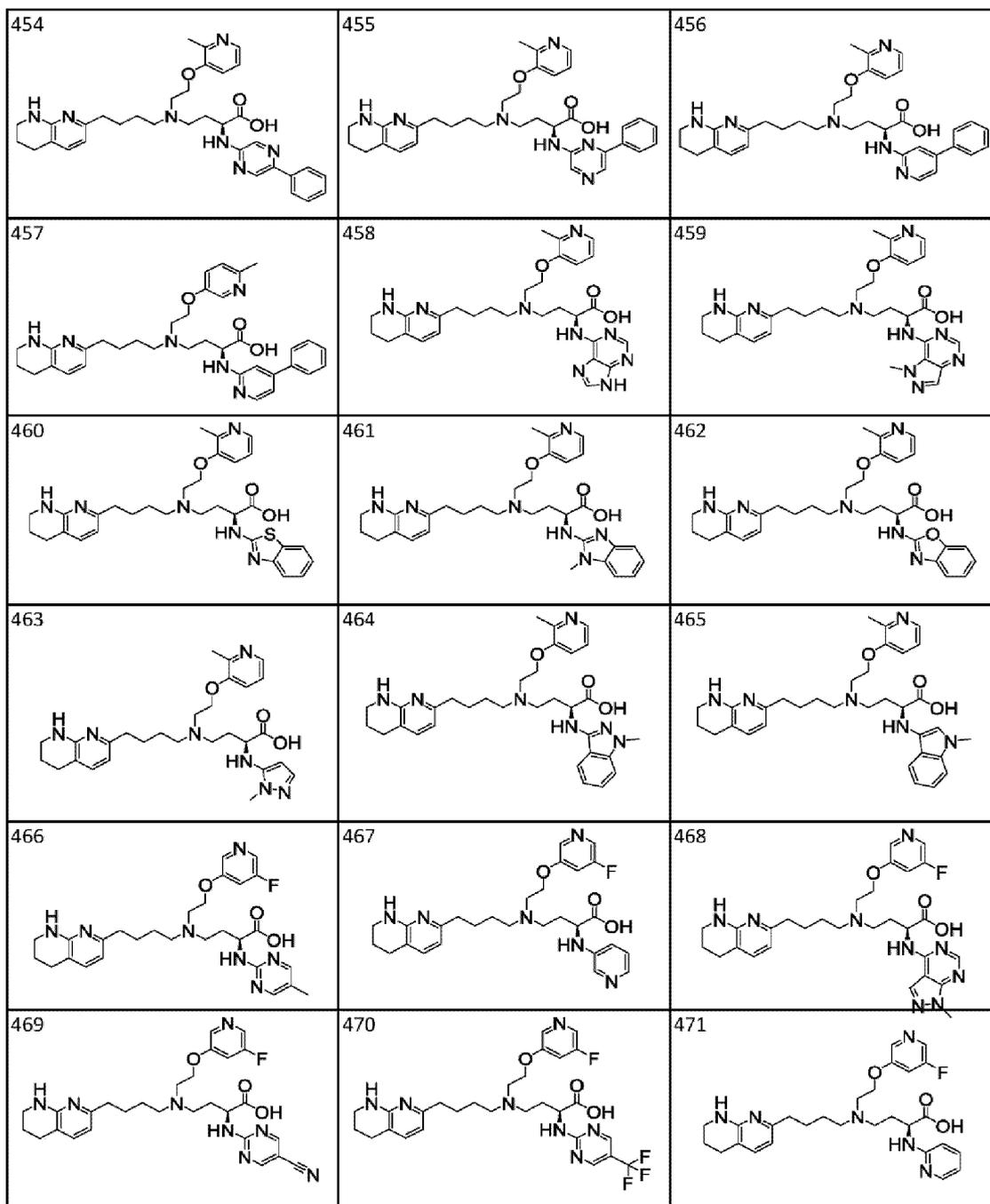
Фиг. 1 (продолж.)



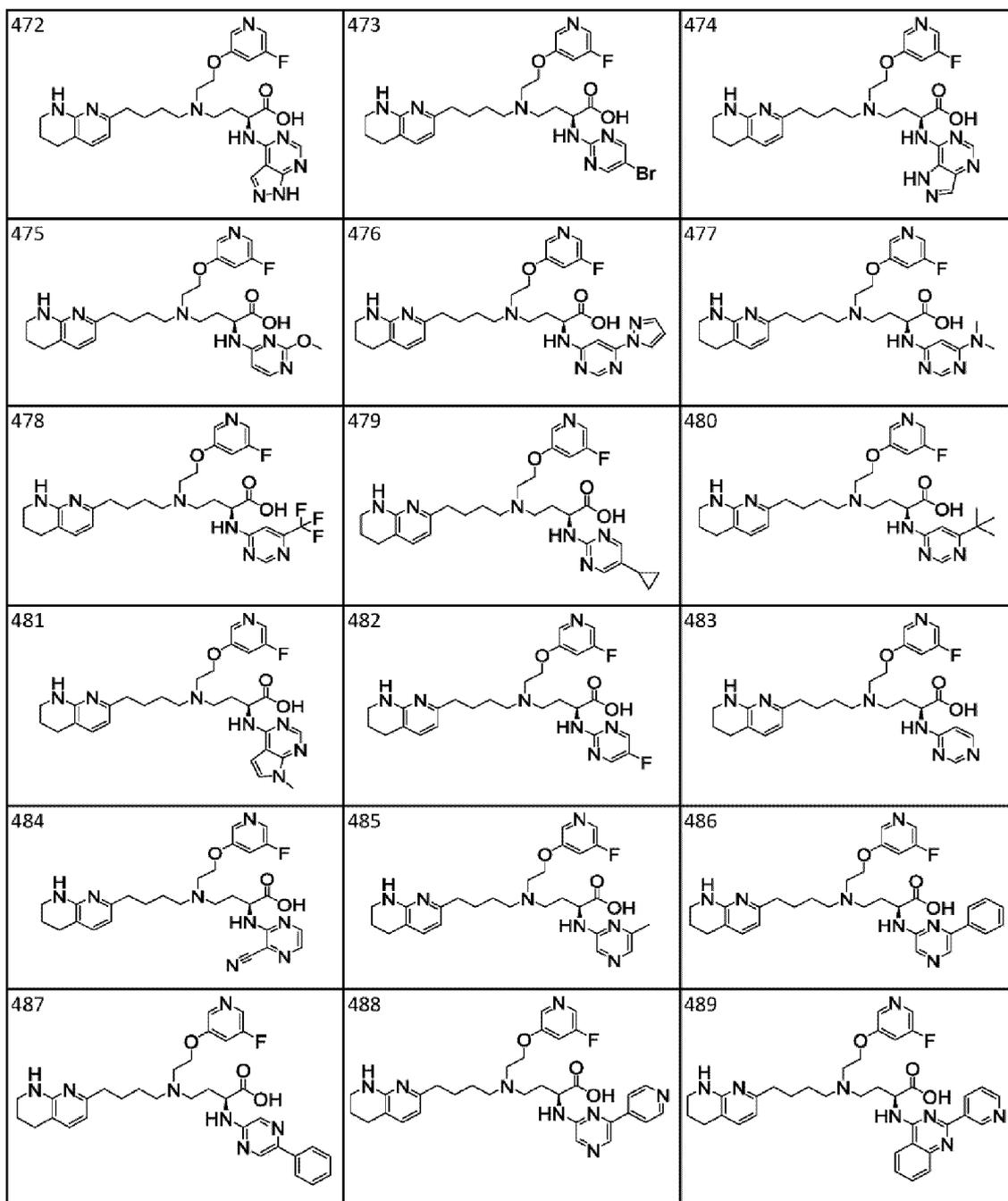
Фиг. 1 (продолж.)



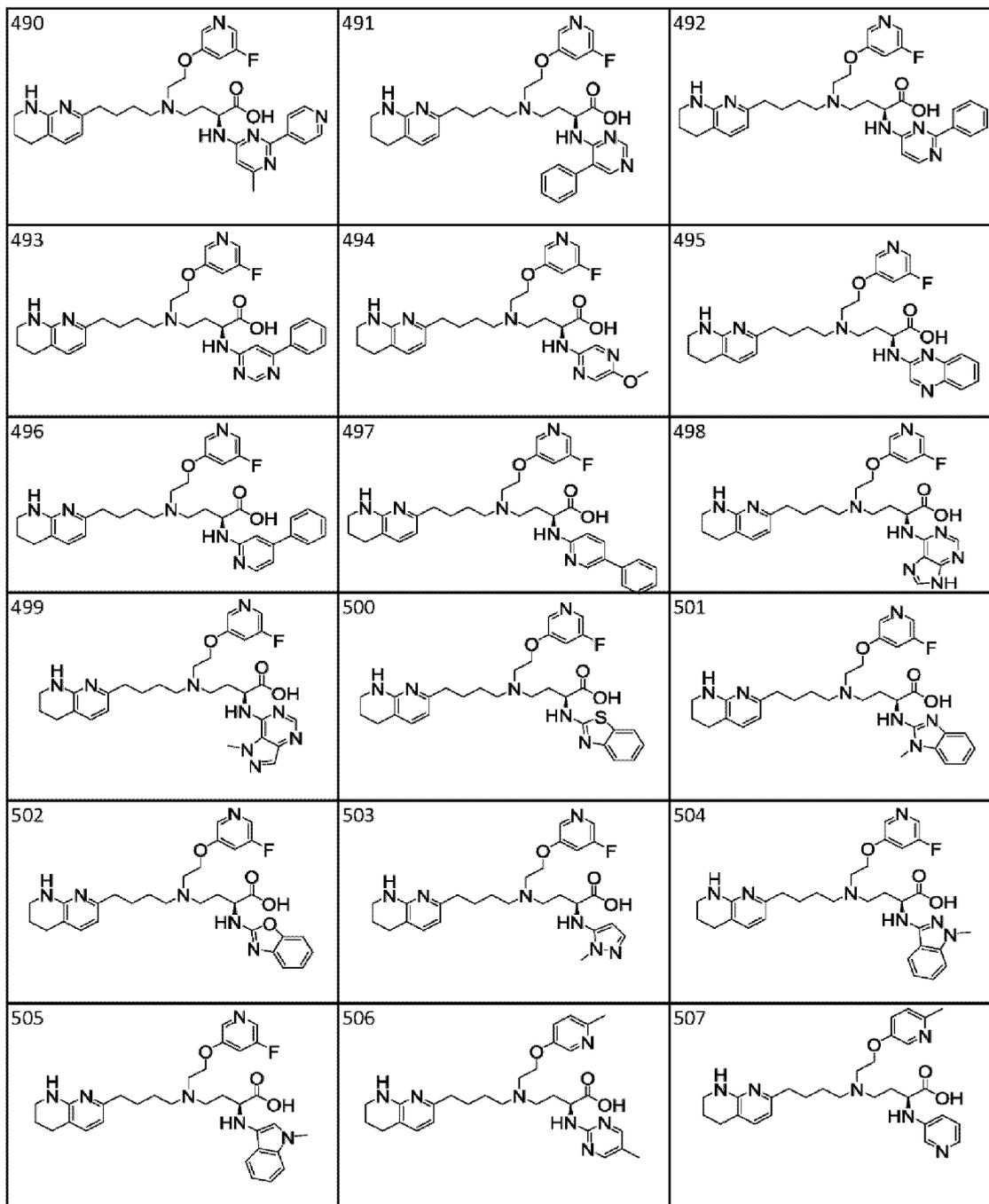
Фиг. 1 (продолж.)



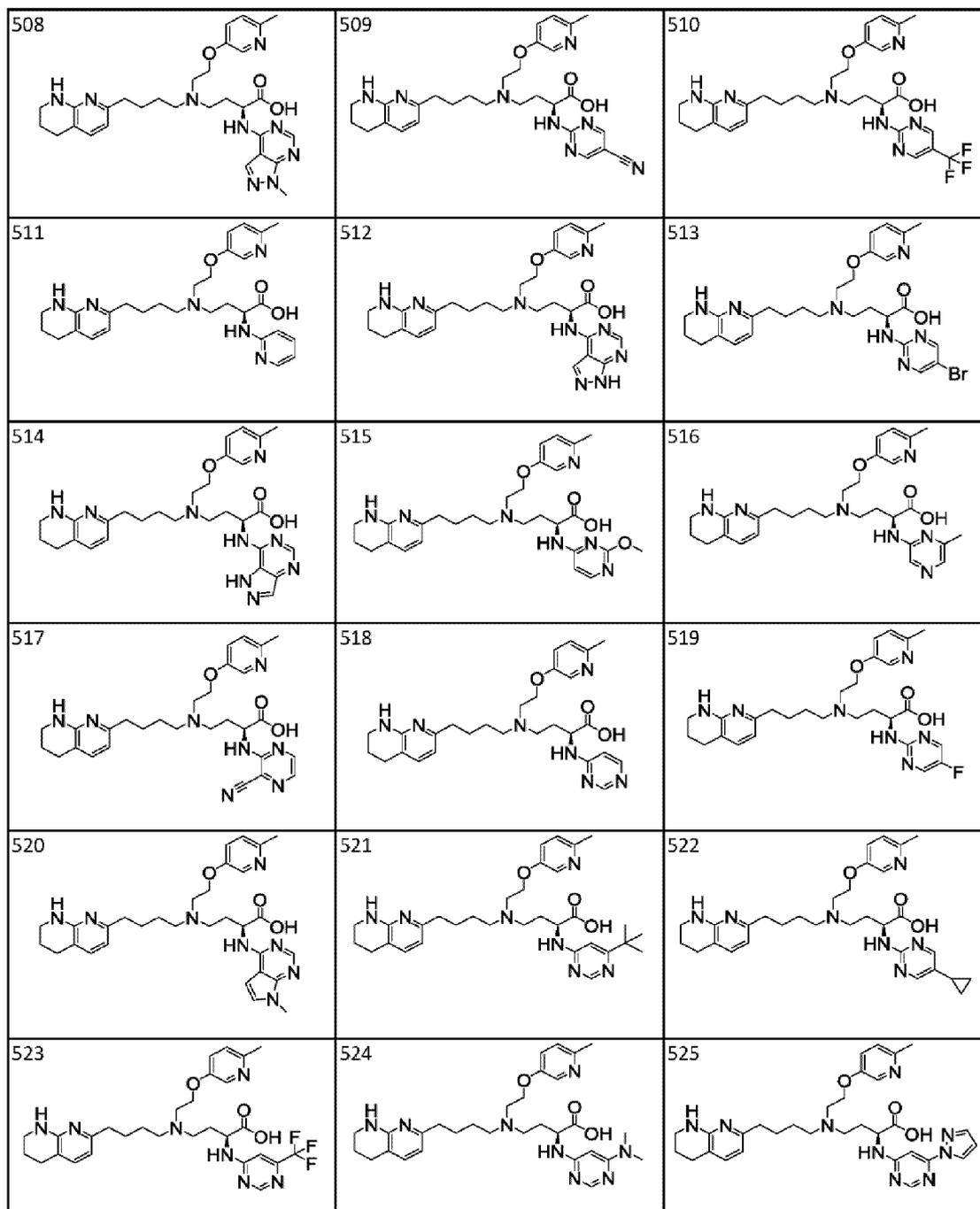
Фиг. 1 (продолж.)



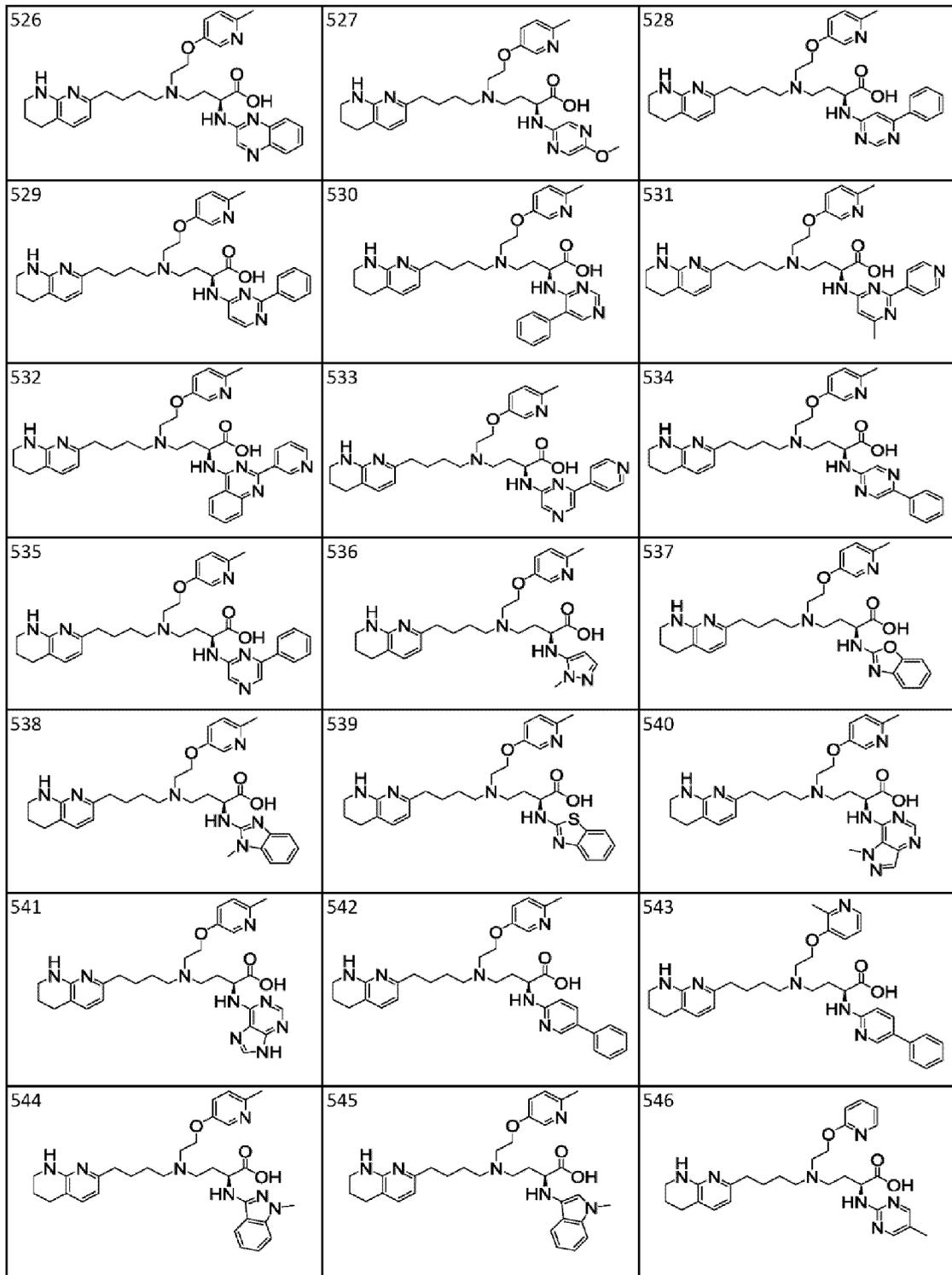
Фиг. 1 (продолж.)



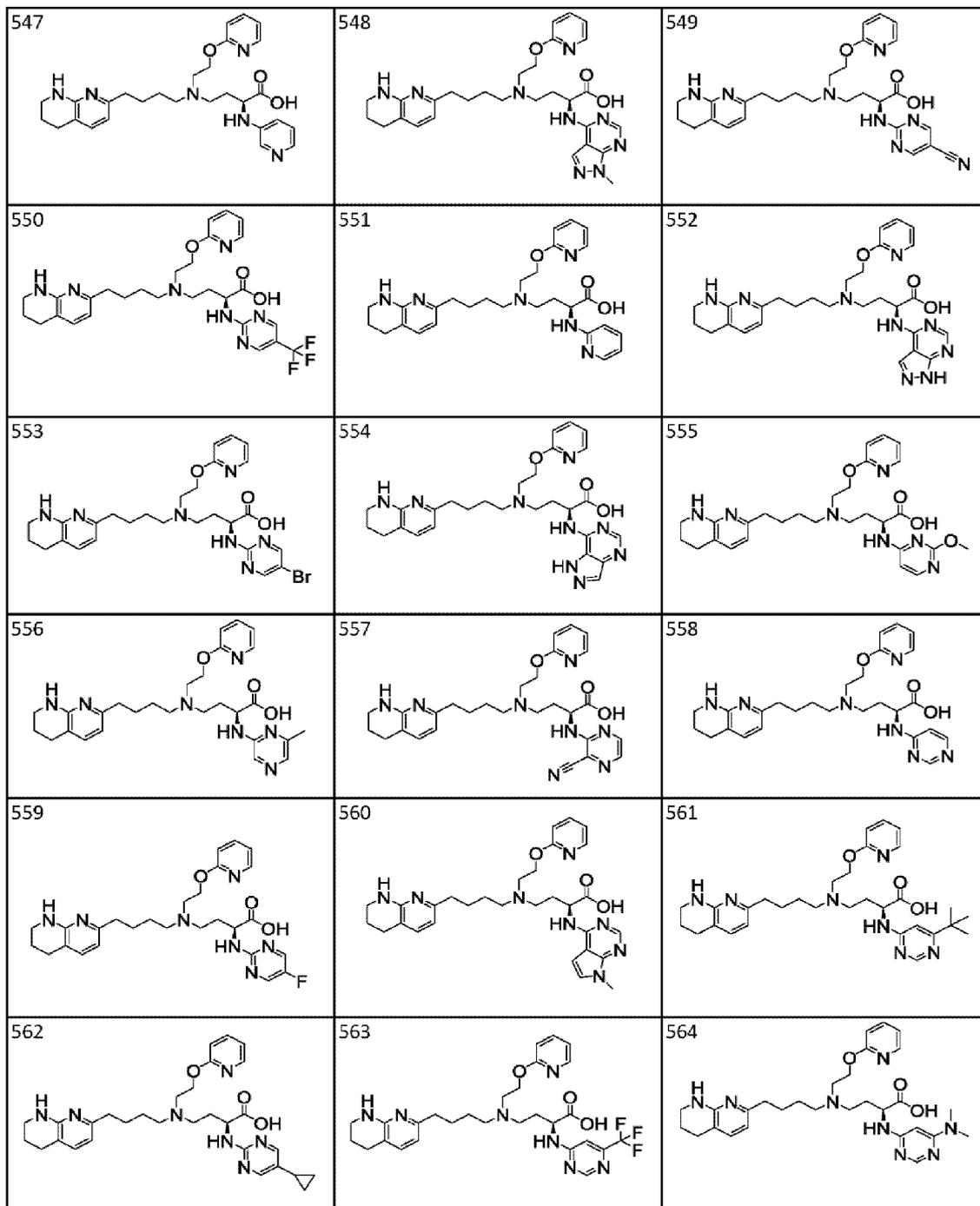
Фиг. 1 (продолж.)



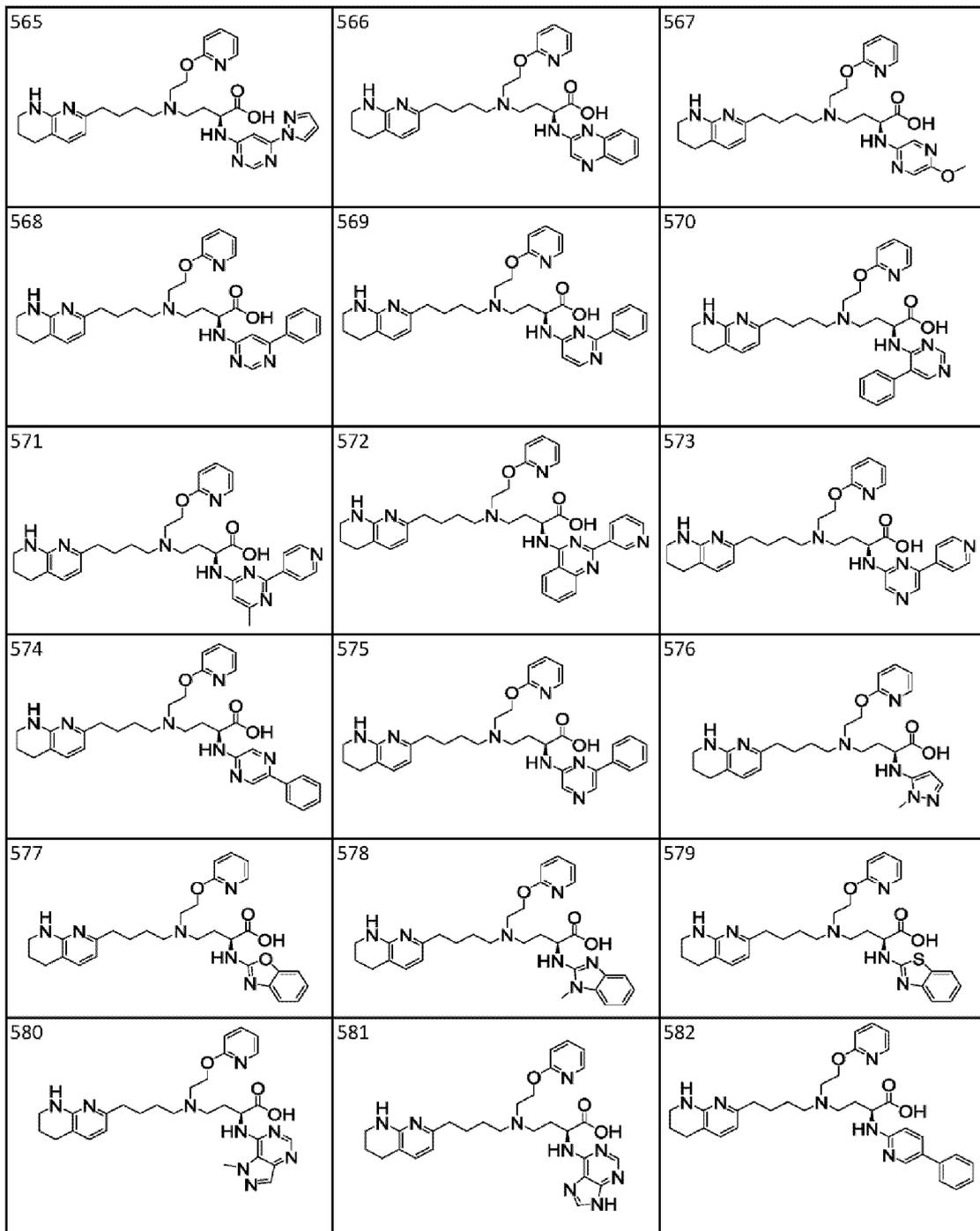
Фиг. 1 (продолж.)



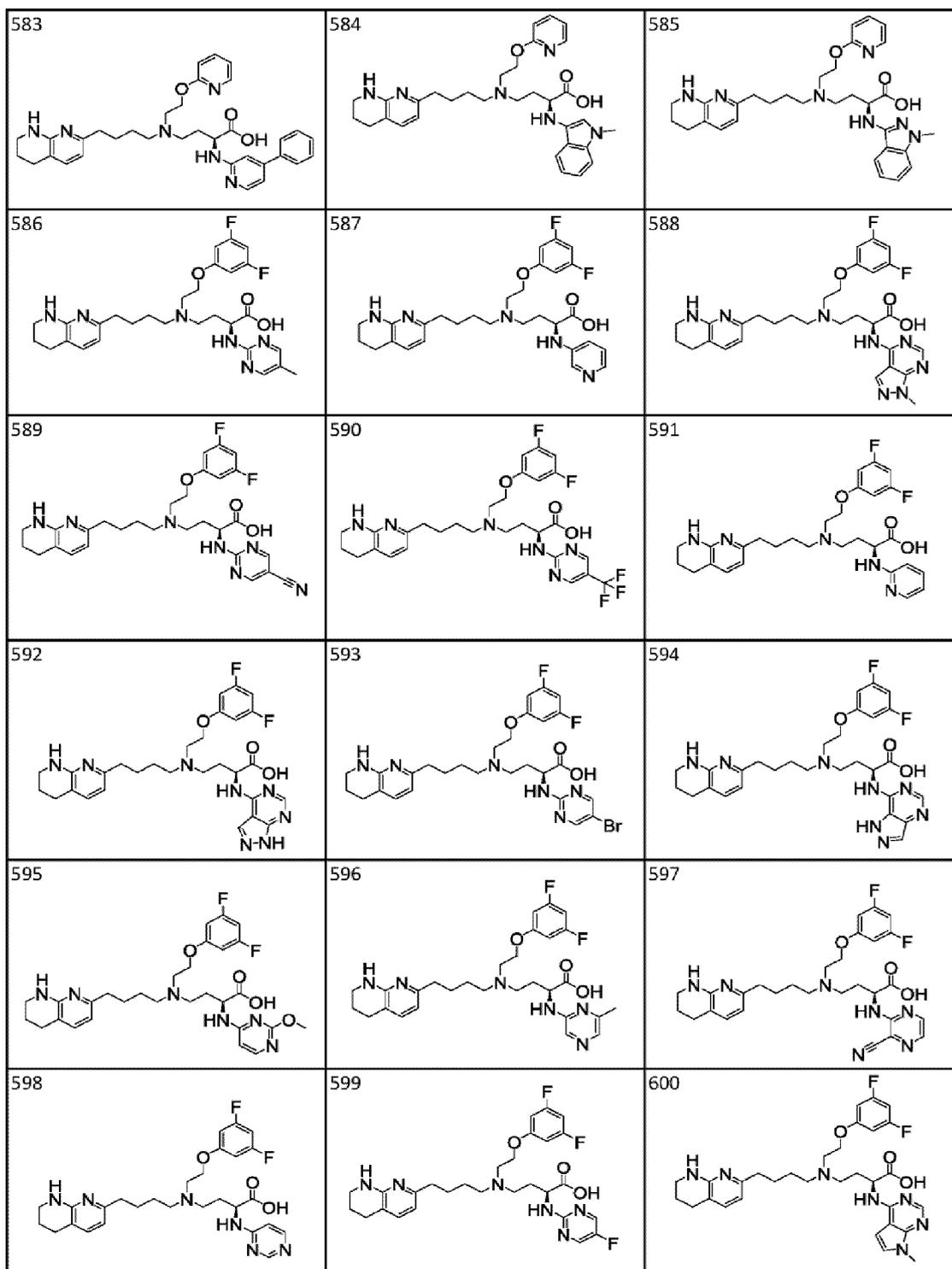
Фиг. 1 (продолж.)



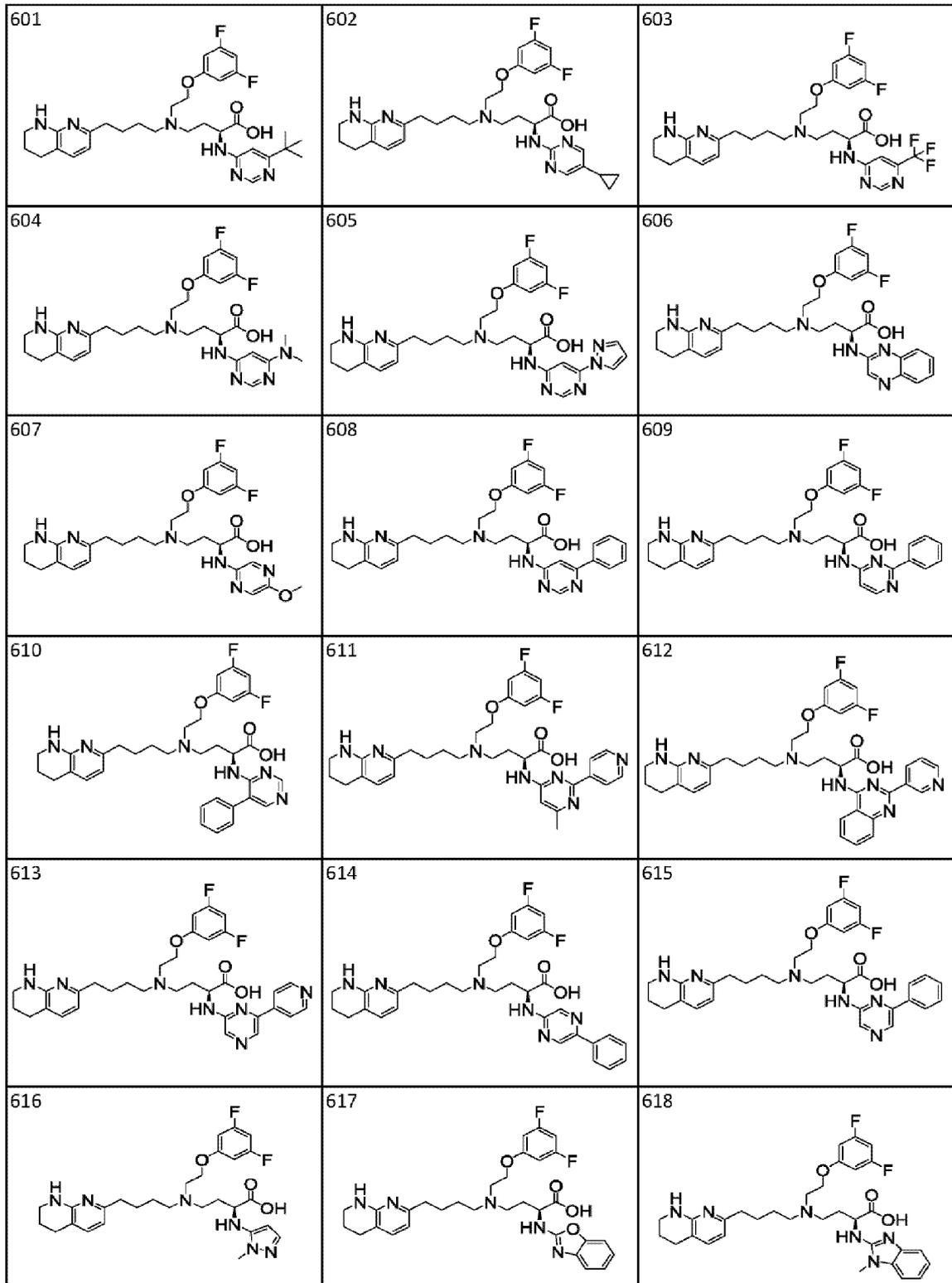
Фиг. 1 (продолж.)



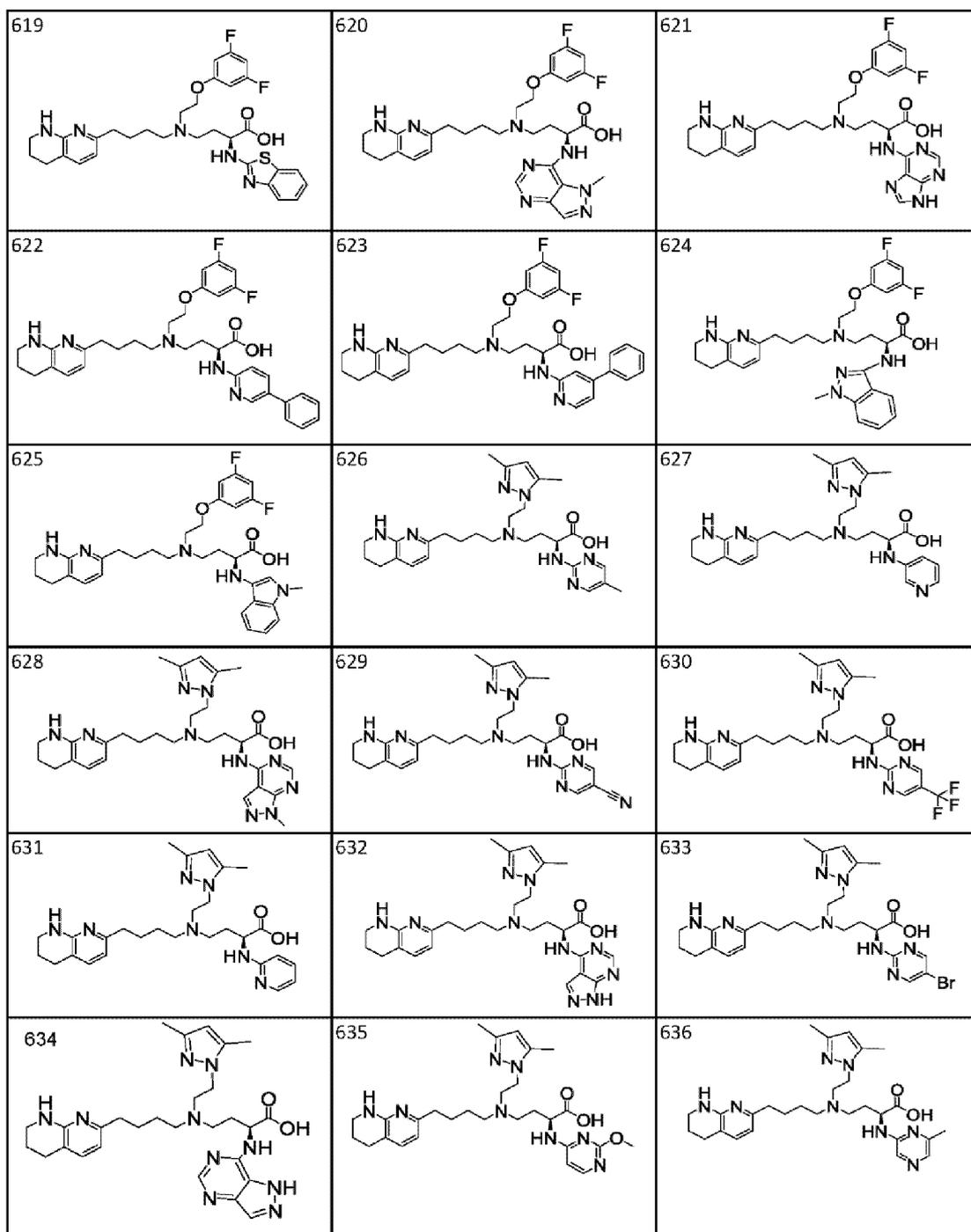
Фиг. 1 (продолж.)



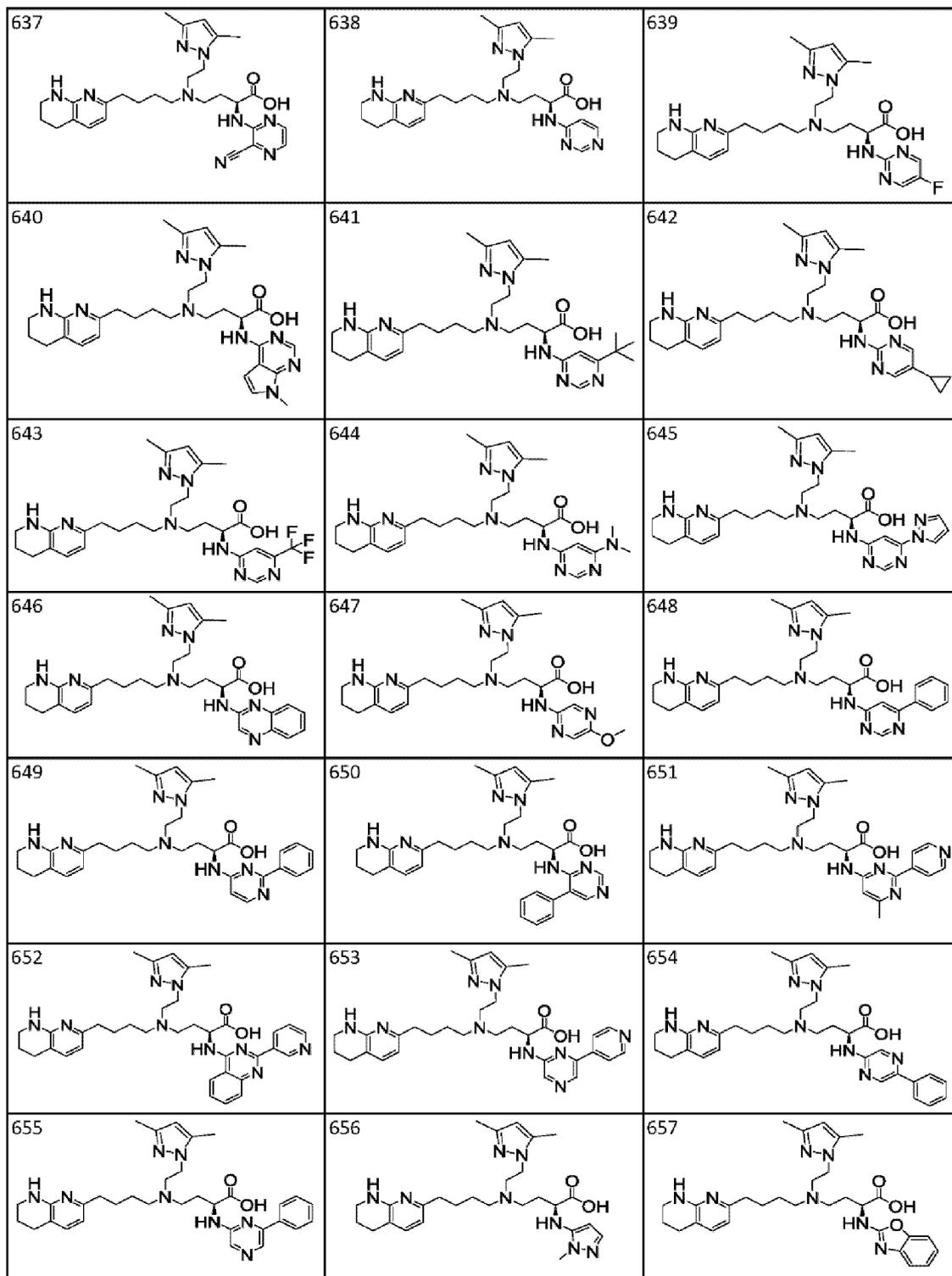
Фиг. 1 (продолж.)



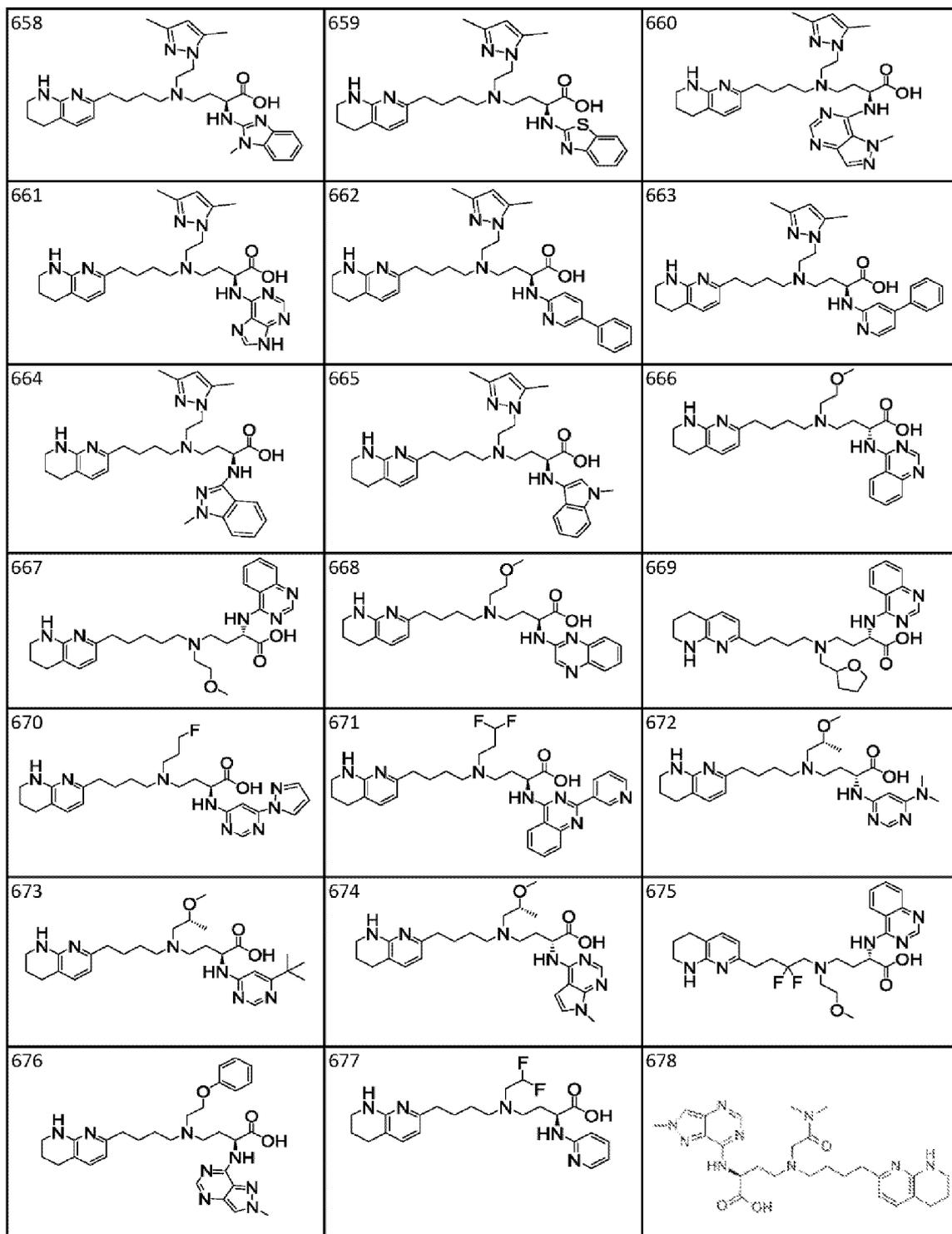
Фиг. 1 (продолж.)



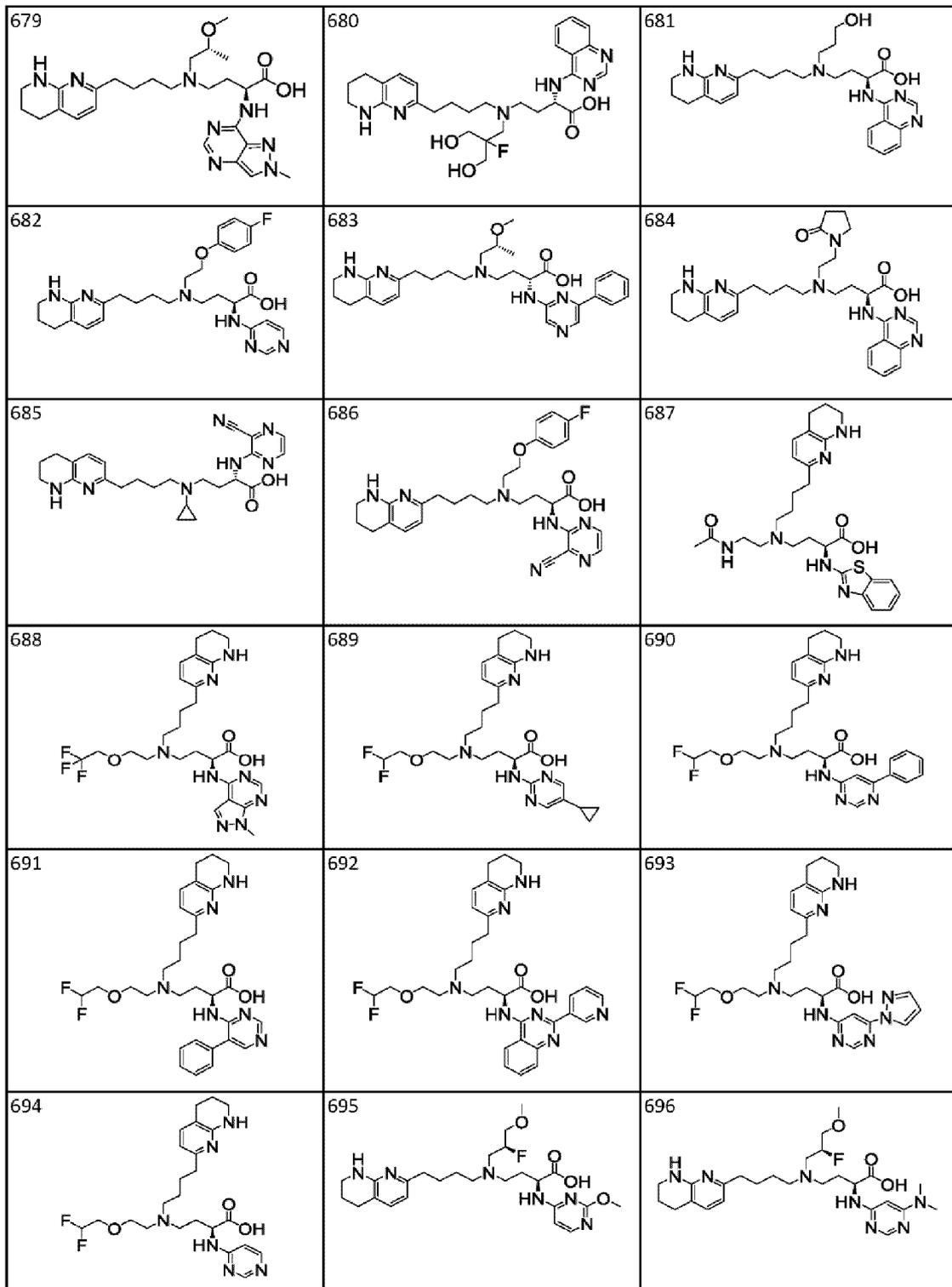
Фиг. 1 (продолж.)



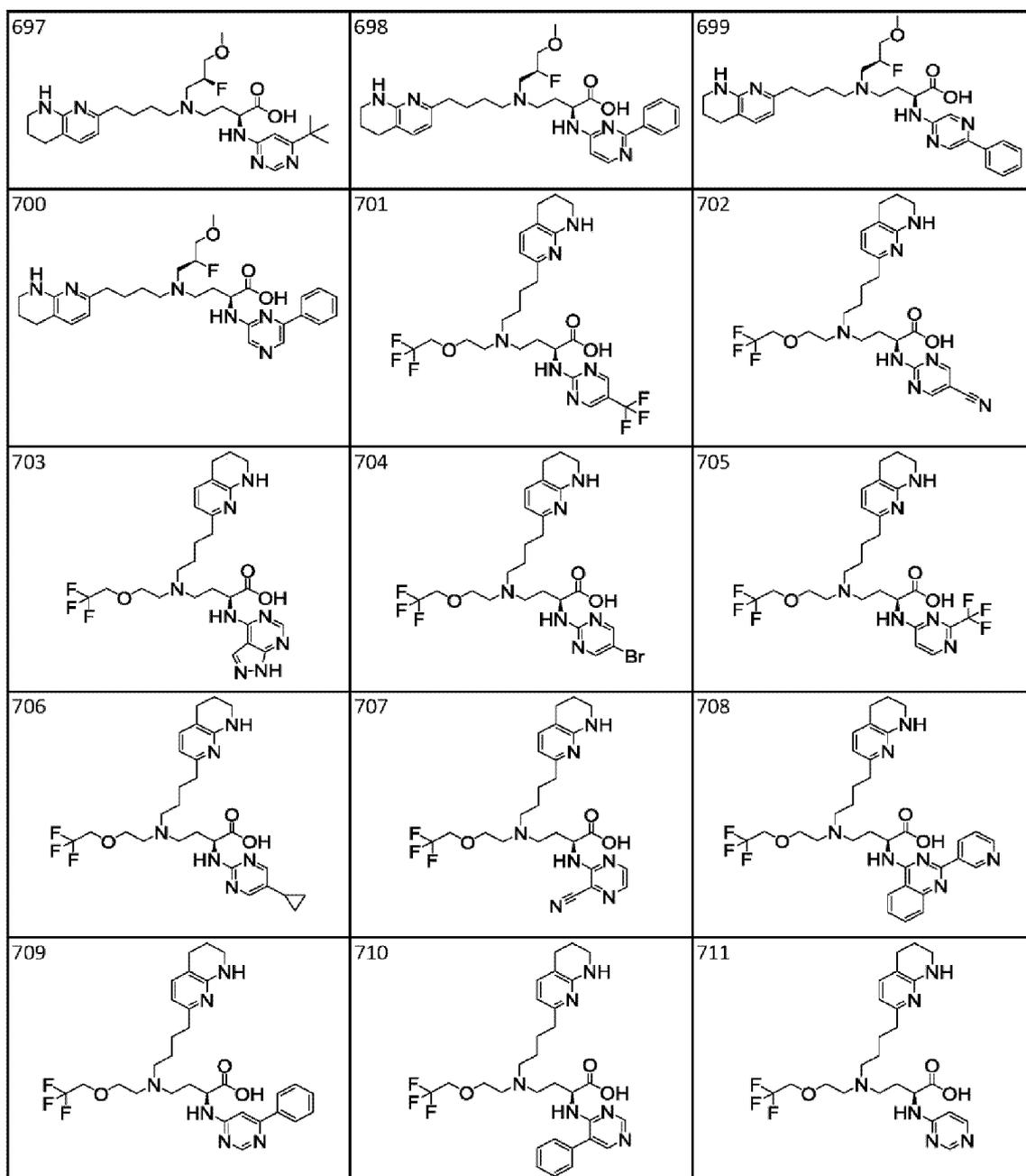
Фиг. 1 (продолж.)



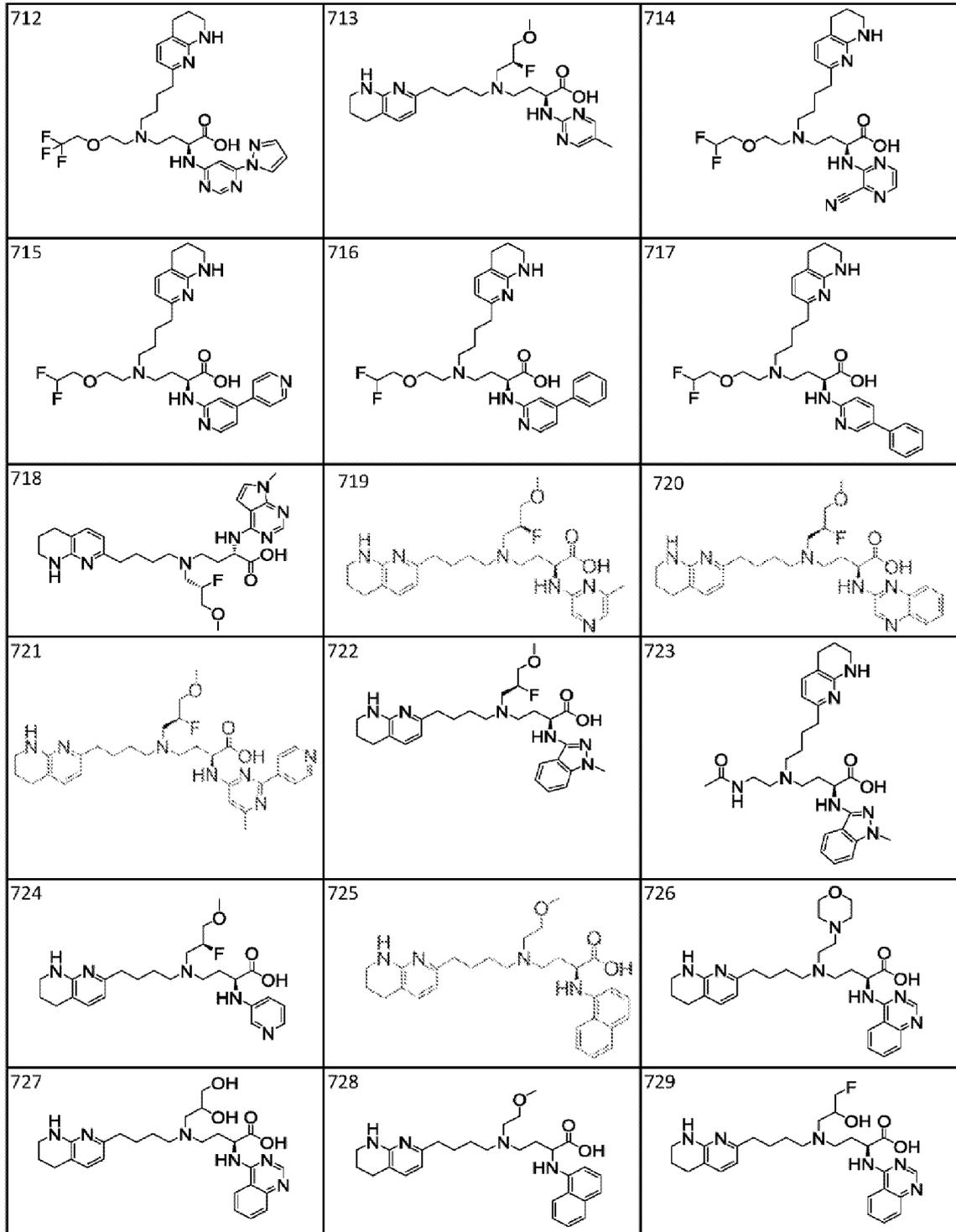
Фиг. 1 (продолж.)



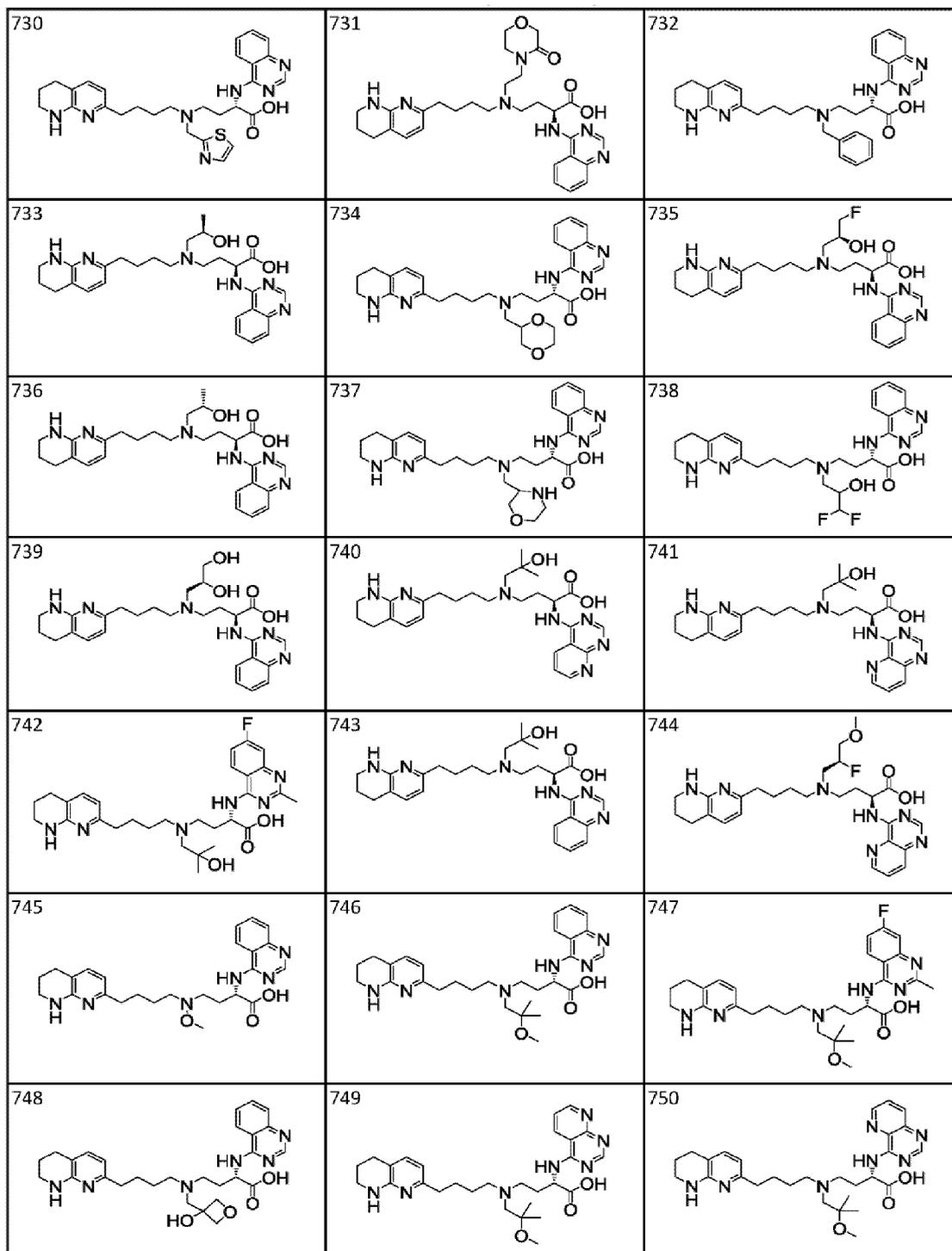
Фиг. 1 (продолж.)



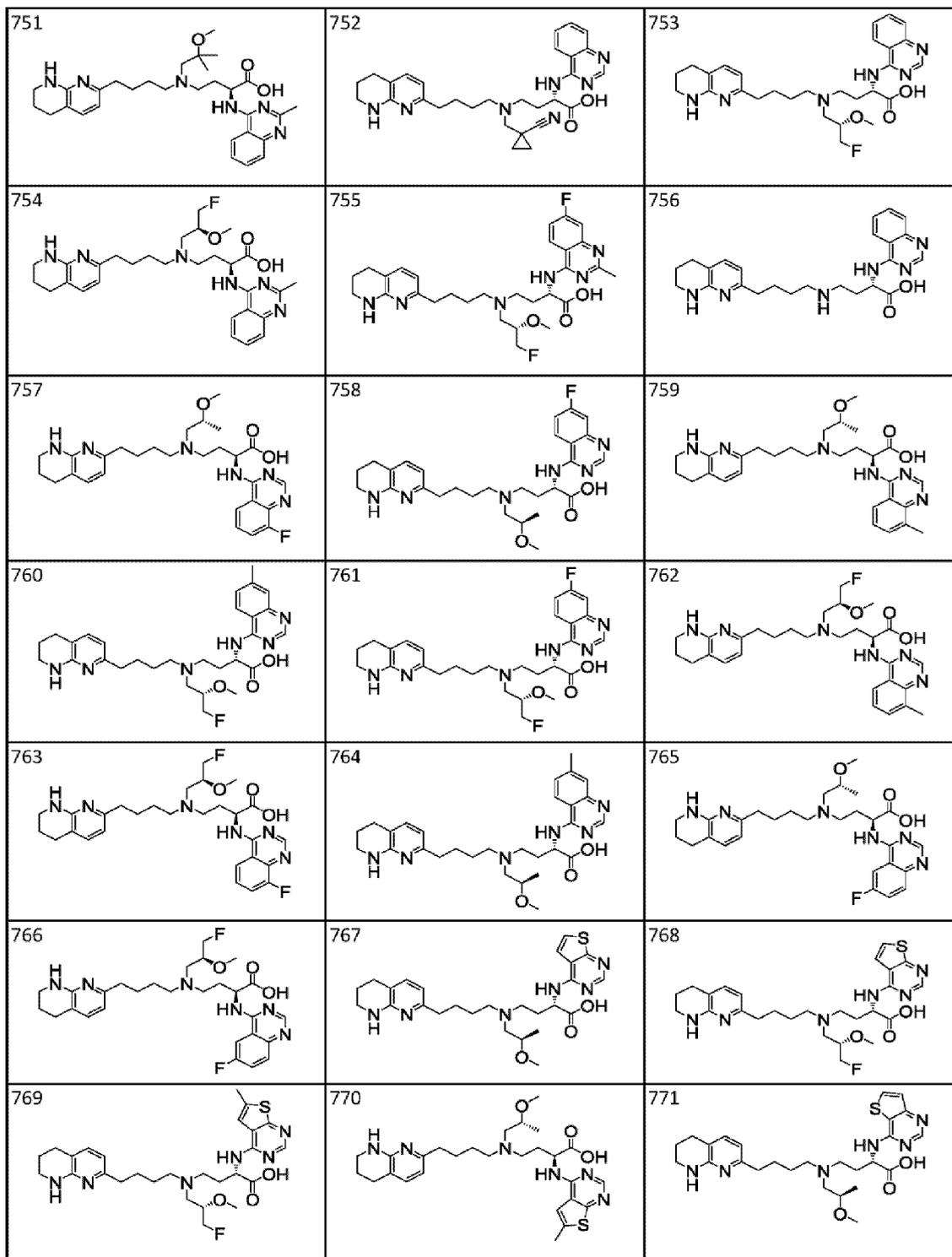
Фиг. 1 (продолж.)



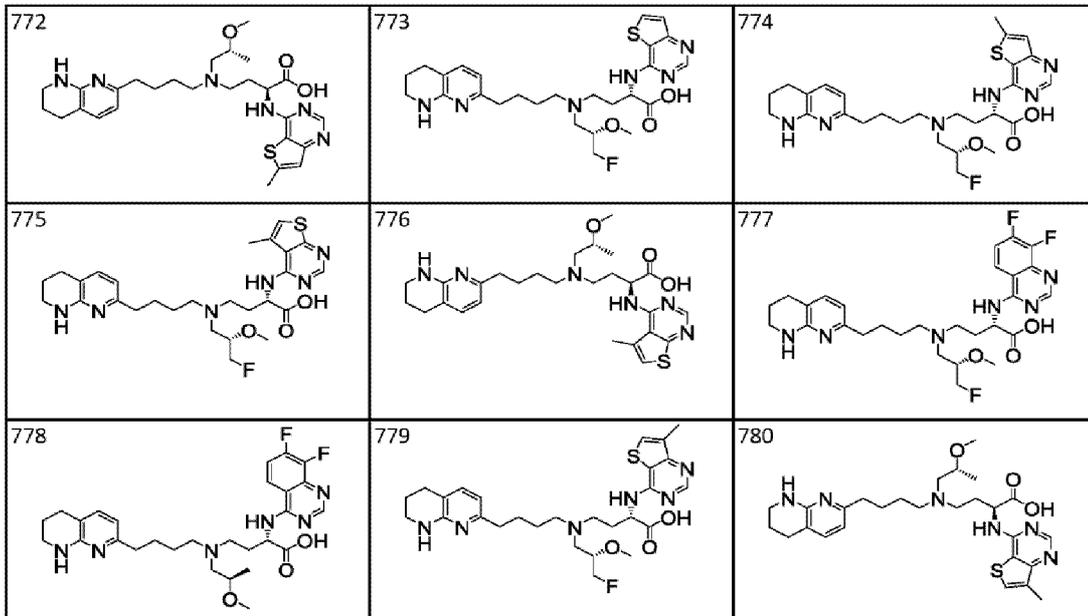
Фиг. 1 (продолж.)



Фиг. 1 (продолж.)



Фиг. 1 (продолж.)



Фиг. 2

Таблица В-3

#	Твердофазный анализ		Анализ близости		#	Твердофазный анализ		Анализ близости	
	$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$	$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$		$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$	$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$
1	>1000	250-1000		50-250	41		<50		<50
2	>1000	250-1000		>1000	42	<50	<50		<50
3	>1000	50-250		250-1000	43		<50		
4	>1000	50-250	>1000	50-250	44	<50	<50		
5	<50	<50			45	50-250	<50		
6		50-250		<50	46		<50	<50	<50
7		<50		<50	47		<50		<50
8		50-250		<50	48		<50		<50
9		>1000		50-250	49		<50		<50
10	<50	<50			50		<50		<50
11	<50	<50		<50	51		<50		<50
12	<50	<50		<50	52		<50		<50
13		50-250		<50	53		<50	50-250	<50
14		<50		<50	54		<50		<50
15		<50		<50	55		<50		<50
16	<50	<50		<50	56		<50		<50
17		<50		<50	57		<50		<50
18		<50		<50	58		<50		<50
19		<50		<50	59		<50		<50
20		<50		<50	60		<50		<50
21		<50		<50	61		<50		<50
22	<50	<50		<50	62	<50	<50		<50
23	<50	<50		<50	63		<50	50-250	<50
24	250-1000	<50		<50	64		<50		<50
25	250-1000	<50	50-250	<50	65	<50	<50	<50	<50
26		<50		<50	66	<50	<50	<50	<50
27		<50		<50	67	<50	<50		
28	<50	<50		<50	68		<50		<50
29		<50		<50	69		<50		<50
30	50-250	<50		<50	70		<50		<50
31	50-250	<50		<50	71		<50		<50
32	50-250	<50		<50	72		<50		<50
33		<50		<50	73		<50		50-250
34		>1000		>1000	74		<50	<50	<50
35	<50	<50		<50	75		<50		<50
36		>1000		>1000	76		<50		<50
37		50-250		<50	77		<50		<50
38	<50	<50		<50	78		<50		<50
39	<50	<50		<50	79		<50	<50	<50
40	<50	<50		<50	80		<50		<50

Фиг. 2 (прдолж.)

#	Твердофазный анализ		Анализ близости		#	Твердофазный анализ		Анализ близости	
	$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$	$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$		$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$	$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$
81		<50		<50	121		>1000		>1000
82		<50		<50	122		250-1000		250-1000
83		<50		<50	123		<50		<50
84		250-1000		50-250	124		<50		<50
85		250-1000		<50	125		50-250		<50
86		50-250		50-250	126		>1000		250-1000
87		250-1000		50-250	127		250-1000		50-250
88		>1000		>1000	128		>1000		50-250
89		<50		<50	129		<50	<50	<50
90		<50		<50	130		<50		<50
91		<50		<50	131		50-250		50-250
92		<50			132		50-250		50-250
93		<50			133		50-250		<50
94		<50			134		50-250		250-1000
95		>1000		>1000	135		50-250		50-250
96		>1000		>1000	136		<50		<50
97		>1000		>1000	137		<50		50-250
98		>1000		>1000	138		<50		<50
99		250-1000		250-1000	139		<50		<50
100		<50		<50	140		<50		<50
101		50-250		50-250	141		50-250		50-250
102		>1000		250-1000	142		>1000		
103		>1000		250-1000	143		50-250		
104		>1000		250-1000	144		50-250		
105		<50		<50	145		<50		50-250
106		<50		<50	146		>1000		>1000
107		250-1000		<50	147		50-250		<50
108		>1000		250-1000	149		50-250		250-1000
109		<50		<50	152		>1000		250-1000
110		<50		<50	154		>1000		250-1000
111		<50		<50	156		50-250		250-1000
112		250-1000		250-1000	158		>1000		250-1000
113		250-1000		50-250	159		>1000		50-250
114		<50		250-1000	162		<50		<50
115		50-250		250-1000	163		>1000		50-250
116		50-250		50-250	172		>1000		250-1000
117		<50		<50	178		>1000		250-1000
118		>1000		>1000	181	>1000	>1000		>1000
119		>1000			182	>1000	>1000		>1000
120	>1000	>1000		>1000	183	>1000	>1000		>1000

Фиг. 2 (прдолж.)

#	Твердофазный анализ		Анализ близости		#	Твердофазный анализ		Анализ близости	
	$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$	$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$		$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$	$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$
185	>1000	>1000		>1000	264	250-1000	>1000		50-250
186	>1000	>1000		>1000	266	>1000	50-250		50-250
187	>1000	>1000		>1000	267		<50		
188	>1000	>1000		>1000	268		50-250		<50
190	>1000	>1000		>1000	269	<50	50-250		<50
191	>1000	>1000		>1000	270		<50		
192	>1000	>1000		50-250	272		250-1000		
193	>1000	>1000		>1000	273		50-250		
194	>1000	>1000		>1000	278		<50		<50
195		<50		<50	282		>1000		
196		>1000		50-250	284		<50		50-250
200		<50		<50	287	250-1000	250-1000		50-250
204	<50	<50		<50	288	50-250	<50		50-250
205		<50		<50	302		<50		<50
209		50-250		50-250	309		50-250		<50
210		<50			310		<50		<50
213		>1000		50-250	311		<50		<50
215		<50		<50	312	<50	50-250		<50
220		<50		<50	313	<50	<50		<50
222		50-250		<50	314		50-250		<50
224		>1000		50-250	315		<50		<50
228	<50	<50		<50	316		<50		<50
229		<50		<50	317	<50	<50		<50
230		<50		<50	318		<50		<50
231		<50		<50	319		<50		<50
232		<50		<50	320		<50		<50
233	>1000	>1000		>1000	321	<50	50-250		<50
236		<50			322	>1000	50-250		<50
243	250-1000	>1000		250-1000	323	<50	<50		<50
246	>1000	250-1000		50-250	324	<50	<50		<50
248		<50		<50	325	<50	<50		<50
250	>1000	50-250		50-250	326	<50	<50		<50
253		50-250		<50	327	<50	<50		<50
254	<50	<50		50-250	328	250-1000	50-250		<50
255		<50		<50	329	<50	<50		<50
256	>1000	50-250		<50	330	>1000	50-250		<50
257		50-250		50-250	332		50-250		<50
258		>1000		50-250	334		50-250		<50
261	>1000	>1000		50-250	335		<50		<50
263		<50		<50	336		50-250		<50

Фиг. 2 (прдолж.)

#	Твердофазный анализ		Анализ близости		#	Твердофазный анализ		Анализ близости	
	$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$	$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$		$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$	$\alpha\nu\beta_1$	$\alpha\nu\beta_6$
340	>1000	50-250		<50	677		>1000		250-1000
341	>1000	>1000		<50	678		<50		<50
342		50-250		250-1000	679		<50		<50
343		50-250		<50	680			>1000	<50
344	250-1000	<50		<50	681			<50	<50
345	50-250	50-250		<50	682	<50	<50	<50	<50
346		250-1000		<50	683	50-250	<50		
347	50-250	>1000		<50	684	250-1000	<50		<50
348	>1000	250-1000		50-250	685	250-1000	>1000		250-1000
349	250-1000	50-250		<50	686	<50	<50		<50
350	>1000	>1000		250-1000	687	>1000	>1000		<50
352	>1000	>1000		<50	688	<50	<50		<50
353	>1000	>1000		50-250	689	<50	<50		<50
354		<50	<50	<50	690	<50	50-250		<50
357	>1000	>1000		50-250	691	<50	<50		<50
360	>1000	<50		<50	692	>1000	50-250		<50
362	>1000	>1000		50-250	693	50-250	50-250		<50
364		<50		<50	694	<50	<50		<50
365		50-250		50-250	695	250-1000	50-250		50-250
369		50-250		<50	696	50-250	50-250		50-250
371		50-250		50-250	697	50-250	50-250		<50
372		50-250		<50	698	250-1000	>1000		50-250
375		<50		<50	699	>1000	>1000		50-250
377		<50		<50	700	>1000	250-1000		50-250
379	<50	<50		<50	701	<50	<50		<50
381	<50	<50	<50	<50	702	50-250	<50		<50
382	<50	<50		<50	703	<50	<50		<50
383	<50	<50		<50	704	<50	<50		<50
384	>1000	250-1000		50-250	705	>1000	50-250		250-1000
666	50-250	<50			706	<50	<50		<50
667	50-250	<50			707	<50	<50		
668	<50	<50		<50	708	>1000	<50		
669	<50	<50	<50	<50	709	<50	<50		
670	>1000	50-250		<50	710	<50	<50	<50	<50
671	250-1000	50-250		<50	711	<50	<50	50-250	<50
672		<50			712	50-250	<50	50-250	<50
673		<50		<50	713	250-1000	<50	250-1000	50-250
674		<50			714	<50	<50	<50	<50
675	>1000	>1000		>1000	715	<50	<50	<50	<50
676		<50		<50	716	<50	50-250	50-250	<50

